

.....

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 15/12/2021 par
Pierre SIMEONE

Impact de la survenue d'une lésion tertiaire après un traumatisme crânien grave : étude en Imagerie par Résonance Magnétique

Discipline

Biologie Santé

Spécialité

Neurosciences

ED 62

Sciences De La Vie Et De La Sante

Laboratoire

Institut des Neurosciences de la Timone (INT)

Equipe Méthodes et Anatomie

Computationnelle (MeCA)

Composition du jury

Pr Thomas GEERAERTS	Rapporteur
<i>Université Toulouse III, France.</i>	
Pr Anne-Claire LUKASZEWICZ	Rapporteuse
<i>Université Paris VII, France.</i>	
Pr Pierre BOUZAT	Examineur
<i>Université Grenoble Alpes, France.</i>	
Pr Nicolas BRUDER	Examineur
<i>Université Aix-Marseille, France.</i>	
Pr Louis PUYBASSET	Examineur
<i>Université de la Sorbonne, France.</i>	
Dr Guillaume MASSON	Président de du jury
<i>Université Aix-Marseille, France.</i>	
Pr Lionel VELLY	Directeur de thèse
<i>Université Aix-Marseille, France.</i>	
Dr Guillaume AUZIAS	Co-directeur de thèse
<i>Université Aix-Marseille, France.</i>	

Affidavit

Je soussigné, Pierre SIMEONE, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique du Professeur Lionel VELLY et du Docteur Guillaume AUZIAS, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche.

Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 11 janvier 2021



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Remerciements

A mes deux directeurs de thèses

Le Professeur Lionel VELLY et Guillaume AUZIAS
Pour leur confiance et leur soutien indéfectibles.

Aux membres du jury de cette thèse

Les Professeurs Anne-Claire LUKASZEWICZ, Pierre BOUZAT et Thomas GEERAERTS
Que je remercie de me faire l'honneur de juger et d'améliorer ce travail.

Au Professeur Nicolas BRUDER,

Pour votre disponibilité, vos enseignements et la transmission de vos valeurs.

Au Professeur Louis PUYBASSET,

Pour avoir été l'initiateur de cette thématique passionnante et de nous avoir laissé relever le défi.

A Monsieur Guillaume MASSON, président de ce jury

Pour m'avoir ouvert les portes de l'Institut de Neurosciences de la Timone avec une considération chaleureuse.

A mes collègues de travail,

Avec qui je partage une ambiance de travail fructueuse et bienheureuse.

A ma famille et mes amis,

Pour tout le reste,
C'est-à-dire, beaucoup.

« Il y a des choses, tu sais, qui deviennent fausses dès qu'on en parle. »

Haruki Murakami.

Les chroniques de l'oiseau à ressort.

Résumé

Le traumatisme crânien (TC) est une affection neurologique dont l'incidence est plus importante que l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux ou les tumeurs chez les jeunes hommes adultes. Cette affection constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde allant jusqu'à 80% de handicap pour les patients ayant présentés un TC grave (TCG), avec des coûts extrêmement importants pour les institutions de santé et un impact socio-économique majeur. Malgré la complexité et l'hétérogénéité des lésions initiales, des mécanismes neurodégénératifs apparaissant à distance de la phase initiale sous la forme d'une entité physiopathologique appelée "lésion tertiaire" ont été mis en évidence. Ces mécanismes sembleraient présenter des similitudes avec les maladies inflammatoires et neurodégénératives à type de démence. Le dénominateur commun de toutes ces maladies est la survenue d'un processus neurodégénératif avec une atrophie cérébrale diffuse objectivée dans de nombreux travaux. Plusieurs travaux à partir de résultats IRM ont permis ainsi de caractériser ce phénomène. Cependant peu d'entre eux ont réalisé une IRM multimodale associant une approche volumétrique avec des mesures obtenues par imagerie par tenseur de diffusion (DTI) avec évaluation longitudinale.

Notre premier travail a consisté en une étude longitudinale permettant de caractériser la survenue de lésions tertiaires chez les TCG par l'étude de l'évolution des volumes de substance blanche et de substance grise ainsi que l'intégrité de la substance blanche évaluée par DTI. Un suivi longitudinal par IRM (deux acquisitions : à l'état initial puis une seconde à distance) a été obtenu pour 11 volontaires sains (VS) et 22 TCG (60±15 mois après la lésion) avec des évaluations neuropsychologiques. Les patients TC ont été classés en deux catégories d'évolution : "favorable" (GOSE6-8) et "défavorable" (GOSE3-5). Les patients TC ont montré une diminution prononcée des volumes de substance blanche et des noyaux gris centraux. Les patients GOSE3-5 présentaient une perte volumique médiane plus importante que les patients GOSE6-8 dans plusieurs régions cérébrales. Ces lésions étaient associées à une fraction d'anisotropie (FA) plus faible et à une diffusivité moyenne (MD) plus élevée sur l'IRM initiale. Les variations volumétriques ont montré une corrélation positive avec la FA normalisée et une corrélation négative avec la MD normalisée initiale et après le suivi. Le modèle prédictif calculé à partir du DTI initial a montré une bonne performance pour prédire le résultat neurologique. Ce travail a permis de caractériser l'atrophie marquée des structures cérébrales profondes consécutive à un TCG. L'imagerie DTI dans la phase subaiguë peut donc prédire l'apparition et la localisation de ces lésions tertiaires ainsi que le résultat neurologique à long terme.

Notre deuxième travail a porté sur la relation entre les mesures IRM dans le circuit de Papez et les troubles de la mémoire résultant d'un TC. La modélisation biomécanique suggère que ce circuit est particulièrement exposé aux forces de cisaillement induites par le TC. Au cours de la période d'étude (2009-2016), 100 patients TC ont reçu une IRM et une évaluation neuropsychologique 63±22 mois après le traumatisme initial. Les patients TC ont été classés

par le neuropsychologue en deux groupes : ceux présentant une altération de la mémoire épisodique (TME+) et ceux sans altération (TME-). 50 VS étaient également inclus dans l'analyse. Les patients TME+ avaient des valeurs de FA significativement plus basses et des valeurs de MD, diffusion radiale (RD) et diffusion axiale (AD) plus élevées que les TME- et VS dans le circuit de Papez. Les mesures de volume n'ont pas montré de différences entre les patients TME+ et TME-. Nous avons également étudié les différences existantes dans les sous-régions de ce circuit entre les TME+ et les TME-. Le potentiel des mesures IRM dans le circuit de Papez pour aider au diagnostic d'EMI chez les patients TCG a été confirmé par un modèle multivarié combinant les données cliniques initiales et les caractéristiques IRM. Notre étude montre une incidence élevée de lésions sur le circuit de Papez suite à TCG associé à des troubles de la mémoire épisodique. L'IRM avec DTI du circuit de Papez constitue un outil pertinent pour le diagnostic d'EMI chez les patients ayant subi un TCG. Ces résultats peuvent contribuer à l'identification précoce des patients présentant des troubles de la mémoire et à leur réhabilitation.

Ces travaux permettent de mieux comprendre la physiopathologie précoce et tardive des TCG en explorant la relation entre l'intégrité structurelle évaluée par IRM comprenant un DTI et les désordres cognitifs induits. Les techniques utilisées présentent un intérêt clair en tant que biomarqueur pour le suivi de ces patients et l'étude des thérapies neuroprotectrices.

Mots Clefs : traumatisme crânien, imagerie par résonance magnétique, pronostic, longitudinal, dégénérescence neuronale, atrophie cérébrale, troubles de la mémoire, circuit de Papez.

Abstract

Traumatic Brain Injury (TBI) is a neurological disease with a higher incidence than epilepsy, stroke or tumors in young adult men. This is a major cause of mortality and morbidity worldwide with physical, cognitive and psychological disabilities of up to 80% for the most severe patients resulting in extremely high costs for health institutions and a major socio-economic impact. Despite the complexity and heterogeneity of the initial lesions, neurodegenerative processes have been identified at distance from the initial phase with a pathophysiological entity called "tertiary lesion". These mechanisms would seem to have similarities with inflammatory and neurodegenerative diseases such as dementia. The common denominator of all these diseases is the occurrence of a neurodegenerative process with a diffuse cerebral atrophy objectified in numerous works. Several studies based on MRI results have made it possible to characterize this phenomenon. However, few of them have performed a multimodal MRI with volumetric approach in association with diffusion tensor imaging (DTI) with longitudinal evaluation.

Our first work consisted in characterizing the occurrence of tertiary lesions in TBI patients by studying the evolution of white matter and gray matter volumes as well as the integrity of white matter longitudinally assessed by initial and long-term follow-up MRI. A longitudinal MRI follow-up was obtained for 11 healthy controls (HC) and 22 TBI patients (60 ± (15) months after injury) together with neuropsychological assessments. TBI patients were classified into "favorable" (GOSE6–8) and "unfavorable" (GOSE3–5) TBI patients demonstrated a dramatic decrease in whole white matter and deep grey nuclear volumes. GOSE3–5 patients showed higher median volumetric loss than GOSE6–8 patients in several brain regions. These lesions were associated with lower fractional anisotropy (FA), and higher mean diffusivity (MD) at baseline. Volumetric variations showed a positive correlation with normalized FA and a negative correlation with normalized MD at baseline and follow-up. Computed predictive model with baseline DTI showed a good accuracy to predict neurological outcome. We characterized the dramatic atrophy of deep brain structures consecutive of severe TBI. DTI imaging in the subacute phase can predict occurrence and localization of these tertiary lesions as well as long-term neurological outcome.

Our second work assessed the relationship between MRI measures in Papez circuit and memory disorders resulting from TBI. Biomechanical modelling suggests that this circuit is particularly exposed to shear forces during TBI. Over the study period (2009-2016), 100 TBI patients received an MRI and a neuropsychological assessment 63±22 months after the initial TBI. TBI patients were classified by neuropsychologist into two groups: those showing an episodic memory impairment (EMI+) and those without impairment (EMI-). Patients EMI+ had significantly lower FA and higher MD, radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) values than the EMI- and HC in the Papez circuit. Volume measurements showed no difference between EMI+ and EMI-. We also reported abnormalities pattern across sub regions of this circuit between EMI+ and EMI-. The potential of MRI measures in Papez circuit to help

diagnosis of EMI in severe TBI patients was confirmed by a multivariate model combining clinical data at baseline and MRI features. Our study shows a high incidence of damage to the Papez circuit following severe TBI associated with episodic memory impairments. These results may contribute to the early identification of patients with memory disorders and their rehabilitation.

These data provide a better understanding of the early and late pathophysiology in patients after severe TBI by exploring relationship between structural integrity and cognitive impairments. This could encourage new interest in investigating neuroprotective therapies in these patients.

Key words: traumatic brain injury, magnetic resonance imaging, prognosis, longitudinal, neurodegeneration, brain atrophy, memory disorder, Papez circuit.

Abréviations

AD : Diffusion axiale

APT : Amnésie post-traumatique

AUC : Aire sous la courbe

CPP : Comité de protection des personnes

DTI : Tenseur de Diffusion

DRS : *« Disability Rating Scale »*

ET : Ecart-type

EI : Ecart interquartile

ETC : Encéphalopathies traumatiques chroniques

ESPT : Etat de stress post-traumatique

eTIV : Volume intracrânien total estimé

FA : Fraction d'anisotropie

FDR : *« False Discovery Rate »*

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery"

FIM : *« Functional Independence Measure »*

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

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

IC : Intervalle de confiance

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MD : Diffusion moyenne

PIC : Pression intracrânienne

PPC : Pression de perfusion cérébrale

RD : Diffusion radiale

SLT : Suivi Long Terme

SVM : Machines à vecteurs linéaires de support

SWAN : Séquence d'angiographie en susceptibilité magnétique

SWI : Séquence en susceptibilité magnétique

TC : Traumatisme Crânien

TCG : Traumatisme Crânien Grave

TME : Troubles de la mémoire épisodique

VS : Volontaires Sains

Table des matières

Affidavit	2
Remerciements	3
Résumé	5
Abstract	7
Abréviations	9
Table des matières	11
Préambule	13
1. Généralités	15
1.1. Le traumatisme crânien grave	15
1.1.1. Définition	15
1.1.2. Epidémiologie	15
1.1.2. Principes médicaux de prise en charge	16
1.1.3. Evolution et séquelles physiques, cognitives et psychiatriques	19
1.1.4. Pronostication des patients traumatisés crâniens	24
1.2. Les différents types de lésions anatomo-pathologiques	28
1.2.1. Atteintes aiguës	28
1.2.1. Définitions nosologiques	28
1.2.2. Atteintes cyto-histologiques en phase aiguë	32
1.2.3. Caractérisation des atteintes chroniques	35
1.2.4. Modèles biomécaniques	41
1.2.5. Description du circuit de Papez	47
1.3. Les techniques d'évaluation en imagerie	50
1.3.1. Réalisation des examens en phase aiguë	50
1.3.2. Volumétrie et IRM anatomique	51
1.3.3. IRM de Diffusion et DTI	55
2. Méthodologie de la recherche	66
2.1. Conception de l'étude	66
2.2. Participants	66
2.3. Collecte de données et résultats	66
2.4. Acquisition des données IRM	67
2.5. Mesures IRM volumétriques longitudinales	67
2.6. Analyse longitudinale DTI	68
2.7. Critères de Jugements	68
2.8. Eléments spécifiques à l'analyse du circuit de Papez dans la seconde étude	69
2.9. Analyse Statistique	70
ARTICLE 1	71
ARTICLE 2	130
3. Discussion et perspectives	190
3.1. Évaluation volumétrique et atrophie	190

3.2. Apport de l'évaluation par une IRM comprenant un DTI	192
3.3. Utilisation de ces outils pour une meilleure pronostication de ces patients	193
3.4. Exposition des limites liées à ces travaux	194
3.5. Perspectives de la recherche	195
Conclusion	196
Table des figures	214
ANNEXES	216

Préambule

Le traumatisme crânien (TC) est une affection neurologique dont l'incidence est plus importante que l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux ou les tumeurs chez les jeunes hommes adultes. Cette affection constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. Les patients les plus sévères nécessiteront pour la plupart des soins en réanimation pour leur prise en charge médicale. Après leur sortie de l'hôpital, les patients ayant subi un TC peuvent présenter des incapacités physiques, cognitives et psychologiques allant jusqu'à 80% pour les patients les plus sévères. Ces handicaps entravent grandement le retour à une activité professionnelle avec pour conséquences des coûts extrêmement importants pour les institutions de santé et un impact socio-économique majeur.

De plus, les lésions consécutives à un TC ne semblent pas évoluer de manière monophasique. Malgré la complexité et l'hétérogénéité des lésions initiales, des mécanismes neurodégénératifs ont été mis en évidence et pourraient se produire à distance de la phase initiale sous la forme d'une entité physiopathologique appelée "lésions tertiaires", lors d'une phase chronique. Au cours des dernières décennies, ce phénomène dégénératif a été étudié par un certain nombre d'études et pourrait jouer un rôle sur le pronostic fonctionnel à long terme. Cependant, les voies physiopathologiques sont mal comprises. Ces mécanismes sembleraient présenter des similitudes avec les maladies inflammatoires et neurodégénératives à type de démence. Le dénominateur commun de toutes ses maladies est la survenue d'un processus neurodégénératif avec une atrophie cérébrale diffuse objectivée dans de nombreux travaux. Celle-ci reste le meilleur indicateur de l'apparition de lésions tertiaires et pourrait jouer un rôle dans le devenir et le pronostic neurologique des patients avec TC grave (TCG).

Au cours des dernières années, plusieurs travaux à partir de mesures obtenues par IRM ont permis d'apporter des données importantes avec l'avantage d'étudier le cerveau des patients de façon non invasive. Peu d'études ont réalisé un suivi longitudinal des patients, celui-ci ne dépassant jamais deux ans le cas échéant, soulignant la difficulté de suivre ce type de patients qui présente une sous-population très spécifique de la réanimation connue pour un taux important de perdus de vue. De plus, l'IRM multimodale associant des mesures volumétriques avec de l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) sont rarement réalisées. Récemment, plusieurs méthodes automatisées ont été validées et sont largement utilisées pour mesurer le changement volumétrique du cerveau au fil du temps. Cette technique présente un réel avantage pour permettre d'étudier plus précisément et de manière systématisée quelles parties du cerveau pourraient être touchées lorsqu'une maladie neurodégénérative est suspectée.

Notre travail s'est déroulé en deux temps. Le premier avait pour objectif de caractériser longitudinalement la survenue de lésions tertiaires chez les patients avec TCG par l'étude de

l'évolution des volumes de substance blanche et de substance grise ainsi que l'intégrité de la substance blanche évaluée par DTI à partir de l'IRM et d'évaluer l'implication des lésions tertiaires dans le pronostic fonctionnel des patients.

La deuxième partie de notre travail a porté sur l'exploration des relations anatomo-fonctionnelles dans les circuits particulièrement exposés lors d'un TC et leur impact cognitif clinique. En effet, le circuit de Papez, faisant partie intégrante du système limbique, joue un rôle majeur dans les fonctions cérébrales de mémorisation épisodiques. Les modélisations biomécaniques suggèrent que ce circuit profond est particulièrement exposé aux forces de cisaillement lors d'un TC. Cependant, l'implication de ce circuit dans les troubles cognitifs retrouvés à distance d'un TC reste peu étudiée. L'objectif de cette étude prospective observationnelle, réalisée à long terme d'un TCG, était d'évaluer en IRM la présence d'une atteinte du circuit de Papez et son éventuelle association avec des troubles de la mémoire épisodique.

1. Généralités

1.1. Le traumatisme crânien grave

1.1.1. Définition

Le TC est défini comme un processus de type lésionnel qui perturbe le fonctionnement normal du cerveau. Les blessures traumatiques peuvent être également définies comme pénétrantes ou non.¹ Les étiologies liées à ces traumatismes sont variées et peuvent concerner des chutes mécaniques, des agressions ou encore des accidents de la voie publique, domestiques ou de travail. Le TC est par la suite classé en termes de sévérité selon le score de Glasgow de 3 à 15 points^{2,3} (Annexe 1), qui permet ainsi de définir les patients traumatisés crâniens légers (entre 13 et 15), modérés (entre 9 et 12) et graves (inférieur à 8).

1.1.2. Epidémiologie

Le TC est l'affection neurologique dont l'incidence est la plus importante parmi l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux ou les tumeurs chez les jeunes hommes adultes. Il s'agit d'une cause majeure de morbi-mortalité dans le monde.⁴⁻⁶ Aux Etats-Unis, on estime que les traumatismes crâniens sont la cause de plus de 2,5 millions de passages aux urgences, avec 288 000 hospitalisations et 56 800 décès enregistrés en 2014 selon le "*Centers for Disease Control and Prevention*" (CDC).⁷ Une étude européenne rapporte ainsi une incidence de 235 cas pour 100 000 tandis qu'en France, les estimations sont extrapolées à partir de données régionales avec une estimation de 150 000 cas par an.^{5,8} Une étude récente basée sur les admissions dans des centres spécialisés sur l'admission des patients traumatologiques sur l'année 2017 rapporte un taux de mortalité de 23% avec une augmentation marquée avec l'âge, allant de 15% pour les sujets de 15 à 24 ans jusqu'à 71% pour les sujets de plus de 85ans.⁹ Il existe une prévalence plus marquée pour le genre masculin avec une distribution bimodale chez les jeunes adultes et les sujets âgés. En ce qui concerne les étiologies, les accidents de la voie publique et les agressions sont les causes les plus fréquentes chez les jeunes adultes dans un contexte de prise de toxiques, tandis que les chutes concernent plutôt les sujets de plus de 60 ans. Il est également important de noter que les patients avec TCG ne concernent que 10% de la population des patients traumatisés crâniens, mais demandent des ressources médicales élevées en terme de logistiques et de moyens techniques. Les données mondiales globales sont synthétisées dans la figure 1 avec une incidence marquée des mécanismes par accident de la route dans les pays en voie de développement, relative aux mesures insuffisantes prises en terme de sécurité et réglementation routière.

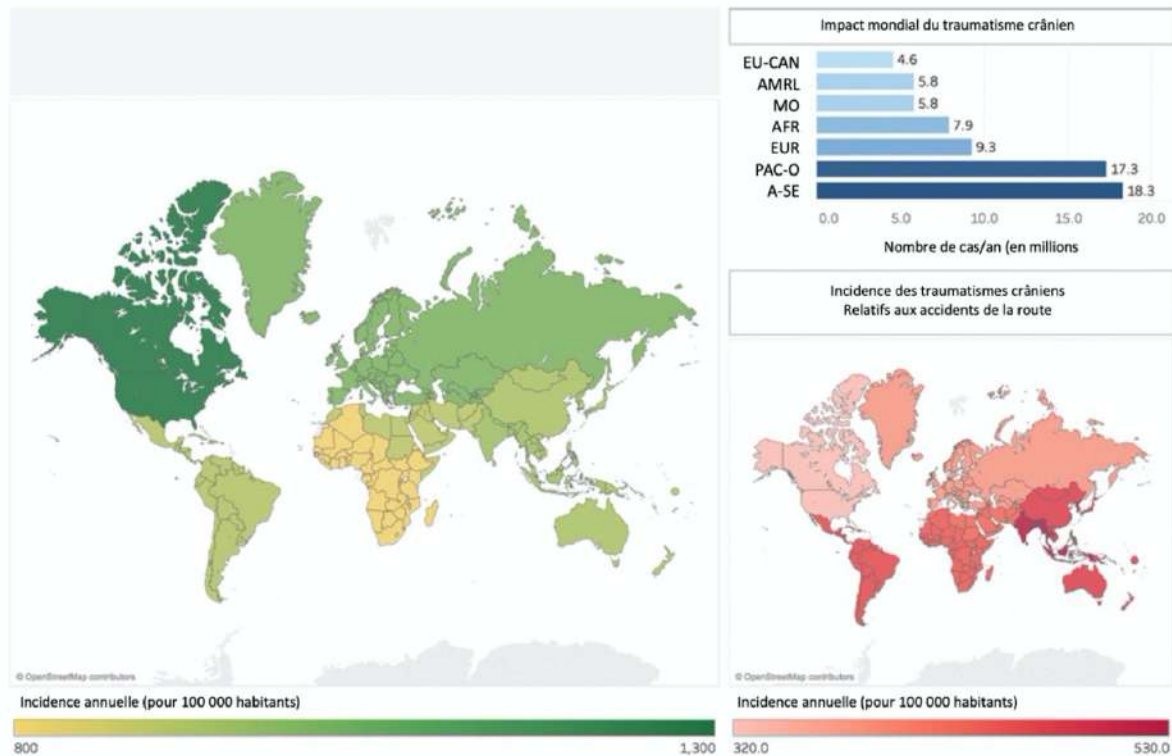


Figure 1 – Epidémiologie du traumatisme crânien à travers le monde. (D'après Maas et coll.¹⁰)

1.1.2. Principes médicaux de prise en charge

Par définition, un patient traumatisé crânien grave présentera un coma traumatique et devra faire l'objet d'une admission dans une unité de soins critiques de réanimation devant la possibilité d'un engagement du pronostic vital. Ces patients concernent environ 10% de la totalité des TCG pris en charge et ont un risque particulièrement important d'œdème cérébral et d'instabilité hémodynamique et respiratoire. Si ces complications ne sont pas traitées correctement, il existe un risque important de lésions cérébrales secondaires pouvant conduire à une dégradation notable du pronostic futur du patient. En effet, les épisodes d'hypotension artérielle et d'hypoxie sont particulièrement associés à une augmentation de la morbidité neurologique et de la mortalité.^{11,12} Il est possible d'améliorer considérablement le pronostic de ces patients en les réanimant de manière agressive¹²⁻¹⁴ mais également en surveillant la pression intracrânienne et en évitant toute situation entraînant une ischémie cérébrale.^{15,16} En phase pré-hospitalière, les objectifs prioritaires de prise en charge sont la stabilisation du patient, la détection rapide et le traitement d'urgence des lésions éligibles à un traitement chirurgical. Une fois en réanimation, les recommandations actuelles pour la prise en charge médicale du TC mettent l'accent sur la prévention des agressions secondaires, telles que l'hypoxie et l'hypotension, et pour les patients présentant un TCG, sur l'optimisation du contrôle de la pression intracrânienne (PIC) et le maintien de la pression de perfusion cérébrale (PPC).¹⁷ (Figure 2)

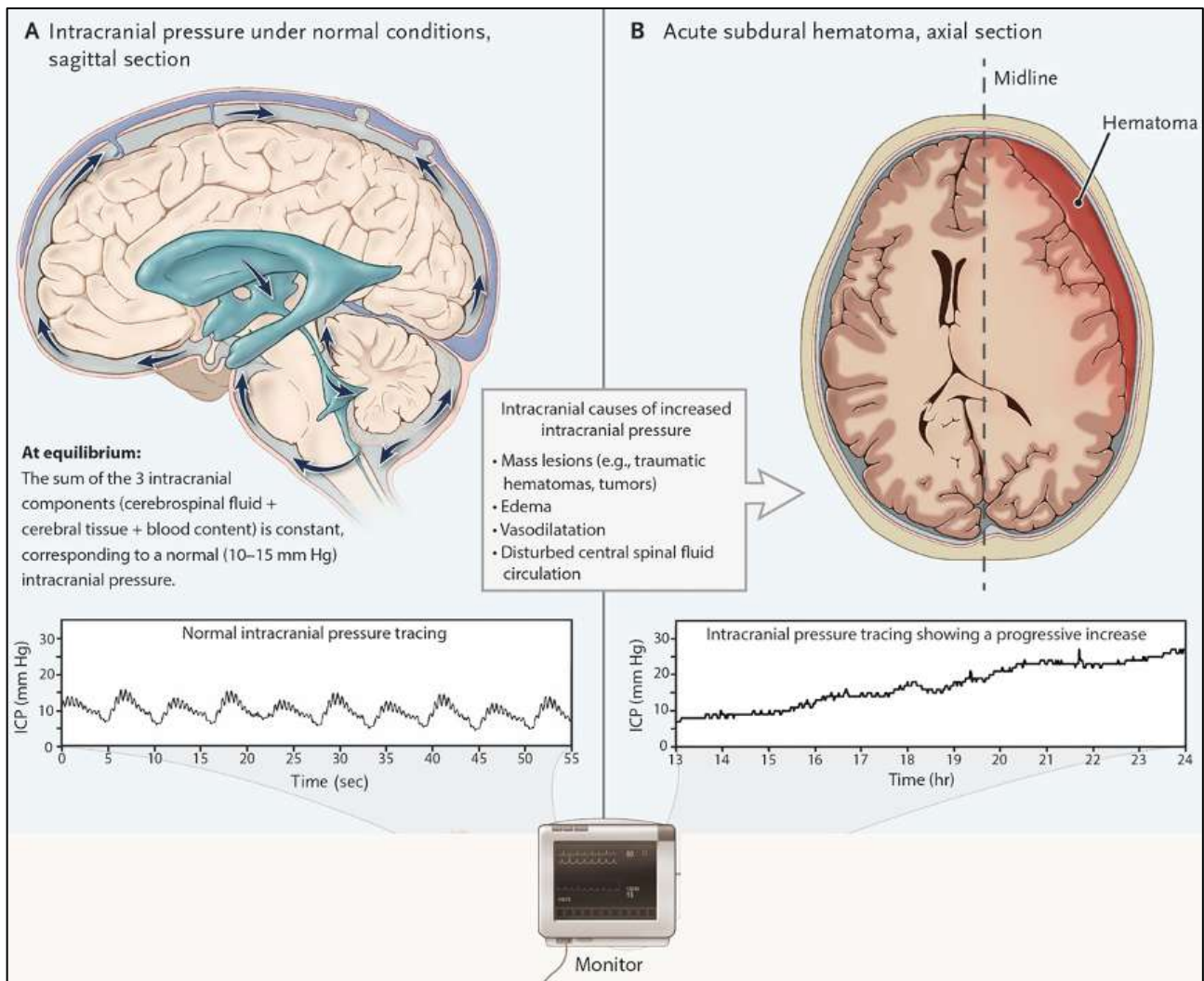


Figure 2 - Pression intracrânienne dans des conditions normales et anormales. Dans des conditions normales, la pression intracrânienne (PIC) reste constante entre 10 et 15 mm Hg, fluctuant avec les cycles cardiaques et respiratoires, comme le montre l'enregistrement du tracé normal (panneau A). Le crâne étant un récipient rigide, la somme des différents volumes intracrâniens (tissu cérébral, liquide céphalo-rachidien (LCR) et sang) doit rester constante (Loi de Monroe-Kelly). Le LCR est formé et réabsorbé en permanence, la circulation étant indiquée par des flèches bleues. Plusieurs causes intracrâniennes et systémiques peuvent modifier les composants intracrâniens et provoquer une augmentation pathologique de la pression intracrânienne - par exemple, un hématome sous-dural gauche traumatique qui comprime le cerveau et déplace les ventricules latéraux vers la droite, comme le montre l'illustration (panneau B). L'identification et la prise en charge précoce de ces désordres sont prépondérantes dans l'amélioration du pronostic des TCG. (D'après Stocchetti et coll.¹⁸)

La prise en charge initiale en soins intensifs comprend une série d'approches médicales visant à atteindre ces objectifs de PIC et PPC, notamment par l'utilisation de médicaments hypnotiques sédatifs, la perfusion de soluté hyperosmotiques avec l'osmothérapie, l'adaptation de la ventilation par autorégulation cérébrale basée sur la capnie, le drainage du liquide céphalo-rachidien (LCR) et divers degrés de contrôle de la température. La sédation profonde afin d'obtenir une suppression d'activité métabolique, l'hyperventilation plus intensive et la craniectomie décompressive afin de baisser la PIC élevée induite par l'œdème cérébral et favoriser la perfusion du cerveau sont souvent classés comme des traitements de derniers recours, réservés aux patients les plus graves présentant une élévation réfractaire de la PIC. L'illustration suivante synthétise les types de thérapies, leur niveau de preuve et leurs effets secondaires (figure 3).¹⁹⁻²¹

Therapy Steps	Levels of Evidence	Treatment	Risk
8	Not reported	Decompressive craniectomy	Infection or delayed hematoma Subdural effusion Hydrocephalus and syndrome of the trephined
7	Level II	Metabolic suppression (barbiturates)	Hypotension and increased number of infections
6	Level III	Hypothermia	Fluid and electrolyte disturbances and infection
5	Level III	Induced hypocapnia	Excessive vasoconstriction and ischemia
4	Level II	Hyperosmolar therapy Mannitol or hypertonic saline	Negative fluid balance Hypernatremia Kidney failure
3	Not reported	Ventricular CSF drainage	Infection
2	Level III	Increased sedation	Hypotension
1	Not reported	Intubation Normocarbic ventilation	Coughing, ventilator asynchrony, ventilator-associated pneumonia

Figure 3 – Arsenal thérapeutique face à une HTIC. Le niveau de traitement des patients présentant une pression intracrânienne élevée est augmenté progressivement, avec des interventions plus agressives en l'absence de réponse. La séquence des interventions peut varier d'une institution à l'autre ; chaque intervention est associée à des effets indésirables. Les niveaux de preuve qui sous-tendent les différentes approches thérapeutiques sont indiqués. (D'après Stocchetti et coll.¹⁸)

1.1.3. Evolution et séquelles physiques, cognitives et psychiatriques

Les patients atteints de TCG font l'objet de soins de longs cours avec la prise en charge d'un handicap important. Dans une étude de suivi sur 5 ans de ceux nécessitant une réadaptation aiguë, environ 12 % ont eu besoin de soins lourds de longue durée. Ces patients entraînent une dépense socio-économique importante en raison de l'âge moyen relativement jeune lors du traumatisme, associé à une morbidité élevée avec des soins lourds. Aux États-Unis, plusieurs études ont estimé que le coût direct et indirect de ces dépenses se situe entre 60,4 et 221 milliards de dollars.^{22,23}

La récupération motrice chez les patients souffrant de TC est variable. Cependant, par rapport à d'autres troubles neurologiques tels que les accidents vasculaires cérébraux, les patients souffrant de traumatismes crâniens ont une incidence plus faible, une gravité moindre et un meilleur pronostic de récupération de la fonction motrice. En général, la majorité de la récupération motrice se produit dans les 6 premiers mois après un TC. Une étude rapporte que le type de mécanisme lésionnel se révèle être un facteur prédictif du temps de récupération de la fonction motrice du membre supérieur, les lésions focales permettant en moyenne une récupération motrice maximale en 3 mois et les lésions axonales diffuses permettant une récupération plus progressive, généralement en 6 mois.²⁴ Une durée plus courte de la perte de conscience et des déficits neurologiques initiaux peu importants sont également associés à une récupération plus rapide.²⁵ En ce qui concerne la déambulation, une proportion importante de patients souffrant d'un TC se déplace en autonomie après le traumatisme. Une étude portant sur 112 patients ayant subi un TC et admis en réadaptation en milieu hospitalier a révélé que 73 % d'entre eux se déplaçaient de façon autonome après 5 mois. Les principaux facteurs prédictifs de la déambulation sont un âge jeune, des scores de marche plus élevés à l'admission et une durée plus courte d'amnésie post-traumatique (APT).²⁶

Les troubles du langage sont également assez courants avec plus de 30% d'atteintes avec des étiologies variées, parfois consécutives au traumatisme, mais aussi relatifs à la prise en charge en réanimation : dysarthrie paralytique ou cérébelleuse, dysphasie ou encore dysphonie liée à des lésions de l'appareil laryngé ou des cordes vocales.

Les troubles cognitifs sont particulièrement importants chez les patients traumatisés crâniens graves où certaines cohortes rapportent jusqu'à 65% de dysfonctions cognitives à long terme. Il est important de noter également que les déficits cognitifs associés à un TC léger disparaissent complètement dans les trois à six mois chez environ 80 à 85 % des patients qui subissent leur premier traumatisme sans la présence d'une lésion cérébrale à la tomodensitométrie cérébrale ou d'une autre complication intracrânienne. Les TC modérés et graves sont associés à des déficits cognitifs plus sévères et persistants, qui peuvent concerner

des domaines cognitifs généralement préservés dans les TC légers, tels que le raisonnement, les fonctions liées au langage, le traitement visuo-spatial et les fonctions exécutives de manière générale. Ces déficits cognitifs interfèrent très largement avec la reprise d'une activité antérieure sur le travail, les relations sociales, les loisirs et les activités de la vie quotidienne, entraînant un coût personnel et économique difficiles à quantifier et probablement sous-estimés. Les séquelles cognitives d'un TC sont associées à un certain nombre de composantes liées à la blessure, notamment la gravité du TC, les caractéristiques du patient, telles que l'âge, l'état neuropsychiatrique avant la blessure et probablement aussi le génotype.²⁷

Les patients traumatisés crâniens sont également particulièrement exposés au syndrome d'état de stress post-traumatique (ESPT) puisqu'il existe généralement un contexte violent à la survenue du TC qui peut être accidentel ou à la suite d'une agression. De la même manière, il est maintenant bien établi que les séjours en réanimation sont pourvoyeurs d'ESPT avec une incidence évaluée entre 10 et 40%, semblable à celle retrouvée à titre de comparaison dans un autre contexte chez les vétérans de guerre.^{28,29} Cependant, il est important de souligner que le TC est un facteur de risque de développer cet état plus important en soi, par rapport aux sujets non traumatisés crâniens avec des symptomatologies plus sévères. Dans les populations militaires, un travail retrouvait un ESPT chez 44% des patients traumatisés crâniens contre 16% des autres blessés.^{30,31} La clinique se caractérise par un syndrome de répétition pathognomonique : dans un climat d'anxiété généralisée, il s'exprime par des cauchemars quotidiens ou plus espacés qui reproduisent la scène traumatique ou des scènes similaires. Vont dès lors s'installer des conduites d'évitement de tout stimulus associé à la scène traumatique, ce qui va participer du retrait social renforcé par un émoussement affectif, un détachement à l'égard des autres et du réel. L'ESPT s'installe parfois dans les suites immédiates du traumatisme mais le plus souvent il existe une latence de quelques jours à quelques semaines qui ne dépasse généralement jamais six mois. L'évolution est souvent longue en fonction de la personnalité de base, du soutien socio-familial et des thérapeutiques entreprises. Dans un contexte défavorable, le glissement vers une modification durable de la personnalité ou un état dépressif sont possibles. De la même manière, le rôle de l'APT concernant la survenue d'ESPT n'est pas clairement établi. Certains présentent l'APT comme facteur protecteur de la survenue d'un ESPT, du fait de l'occultation de l'évènement traumatique, d'autres comme facteur aggravant, soit par des effets de reconstruction mémorielles imaginaires à partir d'évènements rapportés finalement plus traumatisants que la réalité vécue, soit par l'association de lésions de régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, baissant ainsi les potentielles ressources psychologiques des individus à affronter l'évènement.³²⁻³⁵

En ce qui concerne la dépression, il s'agit d'une des plus fréquentes complications psychiatriques évaluée entre 25 et 50 % après un TC modéré à grave, alors qu'il existe une prévalence de 17 % dans la population générale. Au terme d'une étude prospective

multicentrique menée chez 666 patients dans les suites d'un TC modéré à grave, la fatigue (29%), les troubles de l'attention et de la concentration (28%), la colère et l'irritabilité (28%) et les ruminations dépressives (25%) sont décrits comme les symptômes les plus fréquents, avec 27% des patients présentant les critères d'un épisode dépressif majeur.³⁶ La possibilité de développer un état dépressif majeur après un TC est renforcée par une pathologie psychiatrique préalable et un statut socioéconomique faible dans plusieurs études.^{37,38} Des études ont également montré un lien significatif entre TC et risque suicidaire, de même qu'entre comorbidité psychiatrique, TC et risque suicidaire.³⁹ En effet, dans une étude rétrospective portant sur 5037 patients victimes de TC avec coma, il a été montré qu'il existait un risque de tentative de suicide quatre fois supérieur à celui de la population générale et cela après avoir éliminé l'abus d'alcool, ou tout autre comorbidité psychiatrique chez ces patients.⁴⁰

Le syndrome post-commotionnel est également fréquemment décrit avec une association de céphalées, sensations de vertiges et insomnies. Même si ces symptômes sont les principaux associés, d'autres symptômes gravitent autour de cette forme nosologique avec une asthénie, des difficultés d'attention, de concentration et de mémoire, d'irritabilité, ou d'intolérance au bruit. Cela pointe la difficulté de prise en charge de ces patients, avec des entités nosologiques polymorphes entre la médecine somatique, les atteintes cognitives neuropsychologiques et psychiatriques avec une pénétrance très variable en fonction des travaux et de leur méthodes d'évaluations, évaluée entre 10 et 60%.⁴¹ (Figure 4)

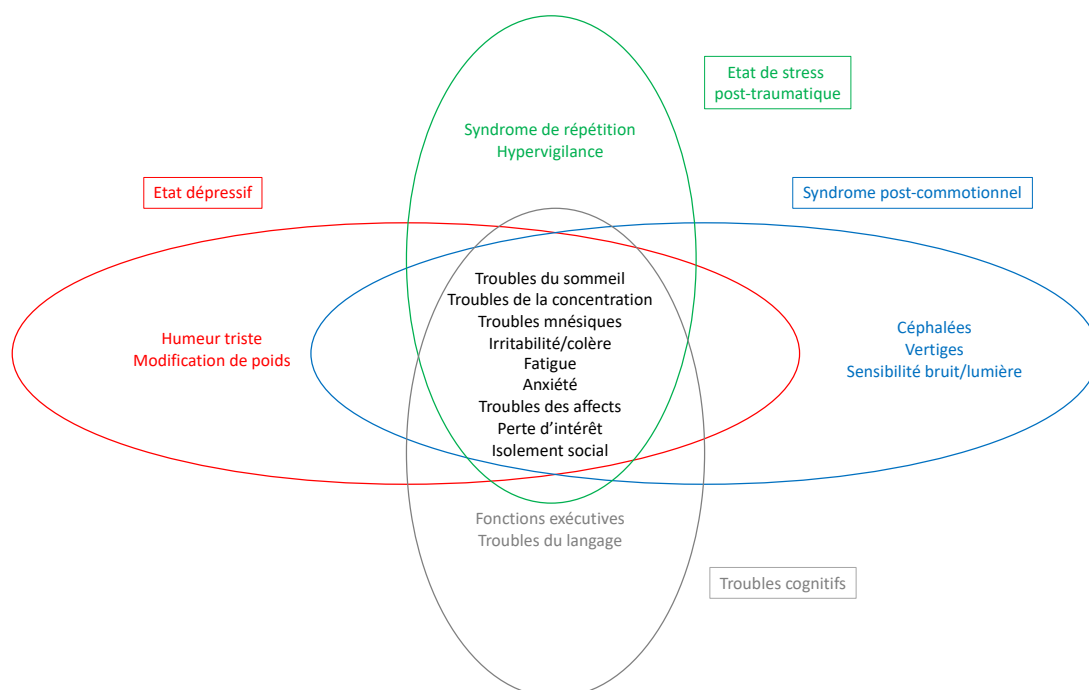


Figure 4 - Chevauchements symptomatologiques somatiques, cognitifs et psychiatriques pouvant compliquer l'évolution, l'évaluation et la prise en charge d'un traumatisme crânien (D'après Compere et coll.⁴²)

En ce qui concerne les autres troubles de l'humeur ou les psychoses, peu de données sont disponibles à ce sujet. Concernant les troubles bipolaires de l'humeur, une étude rapporte une apparition d'un trouble bipolaire chez 4,2% des patients victimes d'un TC, soit une prévalence nettement supérieure à celle de la population générale qui est d'environ 1%.⁴³ Le rapport de causalité reste également difficile à établir : sur 535 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire confirmé, une étude retrouvait 126 patients ayant des antécédents de TC léger dont 54 d'entre eux avaient eu un TC léger avant l'apparition des symptômes de trouble bipolaire, alors que pour les 72 autres, les symptômes bipolaires précédaient le TC léger.⁴⁴

De la même manière, même si l'on sait qu'il existe une association entre TC et addiction, il est difficile d'établir des liens de causalité et de temporalité clairs entre ces deux maladies. En effet, il est clairement établi que l'abus d'alcool ou de drogues augmentent la probabilité d'être exposé à un TC accidentel ou dans le contexte d'une rixe. Cependant, le risque de voir se développer chez un sujet sans antécédent une dépendance à ce type de substances après un TC est encore incertain. L'abus de substance est ainsi rapporté chez 22% des traumatisés crâniens soit 1,3 fois plus que dans la population générale dans certaines études.⁴³ D'autres travaux suggèrent que le TC est un facteur de risque minime à court terme pour le développement d'un abus de substance.⁴⁵ Il est important de noter que le trouble addictif sous toutes ses formes est fréquemment rapporté comme un facteur associé à des mauvais résultats de réhabilitation.⁴⁶

Il existe également une grande variabilité de troubles du sommeil décrits chez les patients atteints de traumatismes crâniens. Certains travaux rapportent une occurrence de 67% avec des troubles très divers : insomnie (26,7%), hypersomnie post-traumatique (6,7%), sommeil profond différé (10%), des sommeils avec phases de sommeils profonds perturbées (3,3%) et syndromes de jambes sans repos (3,3%) avec une forte association de ces troubles avec des syndromes anxieux, une asthénie et une somnolence diurne pouvant avoir un retentissement important sur la qualité de la réhabilitation.⁴⁷

Pour finir, en ce qui concerne les conséquences sociales d'un TC, celles-ci sont probablement sous-estimées. En effet, l'étude « *Fleury-TBI* » portant sur 1221 prisonniers en France rapportait une histoire de TC significatif chez 30,6% des prisonniers avec une utilisation plus fréquentes de suivi psychiatrique, d'anxiolytiques, d'antidépresseurs, d'alcool et de cannabis avec des temps d'incarcérations plus long.⁴⁸ Certains travaux au sujet la réhabilitation des patients traumatisés crâniens graves attestent jusqu'à 50% d'agitation post-traumatique et de changements de comportements sous forme de crises clastiques et de conduites hétéro-agressives verbales ou physiques.⁴⁹ Il est donc possible qu'il existe une association entre ces comportements à risques et la désinsertion sociale objectivés dans les milieux carcéraux avec des séquelles sous-estimées de TCG.

Cela montre l'intérêt évident et la nécessité que les patients fassent l'objet d'une évaluation complète et multidimensionnelle dès que l'occasion se présente afin d'évaluer l'impact réel du TC sur l'activité physique, cognitive, psychiatrique, sociale et sur la qualité de vie (figure 5).

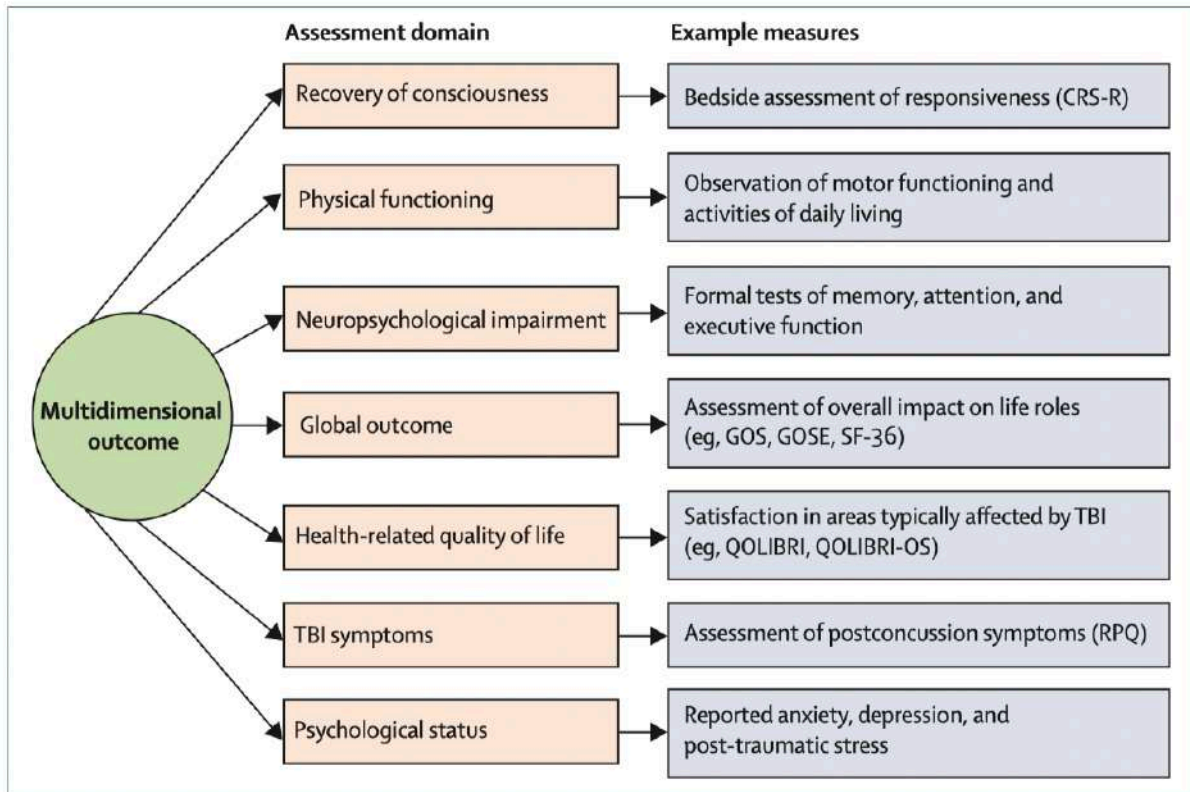


Figure 5 - Domaines d'évaluation et échelles de mesures possibles de ceux-ci chez les patients atteints de lésions cérébrales traumatiques. (D'après Maas et coll.¹⁰)

1.1.4. Pronostication des patients traumatisés crâniens

Le TC peut représenter un tournant de vie décisif pour les patients ainsi que leur famille avec des devenirs extrêmement sombres en termes de perte d'autonomie et de handicap. Comme dans toutes les pathologies relatives à la neuro-réanimation, il est important que les praticiens puissent fournir des informations utiles sur l'évolution de la guérison et d'éventuelles séquelles. Les facteurs utilisés pour essayer de prédire le rétablissement à long terme de ces patients comportent des données démographiques en fonction des déficits physiques et cognitifs initiaux et également des résultats d'imagerie et d'évaluation des troubles de la vigilance et de la conscience lors du réveil. Cependant il est important de rappeler que les trajectoires d'amélioration fonctionnelle après un TC varient grandement en fonction des patients. De la même manière, elle varient temporellement avec une amélioration fonctionnelle survenant de manière importante peu après l'admission, puis un taux d'amélioration diminuant par la suite au cours du séjour de rééducation.⁵⁰

D'un point de vue clinique, L'âge au moment de la lésion est un indicateur pronostic important. En général, l'âge avancé est associé à de moins bons résultats et l'âge supérieur à 65 ans est rarement associé à une bonne récupération. Ceci peut également être dû à une augmentation de l'effet d'une prise de décision de limitations thérapeutiques plus précoce associée aux maladies pourvoyeuses de handicap et qui surviennent à un âge avancé de la vie.⁵¹ Le score de Glasgow, présenté précédemment, est utilisé dans les évaluations précoces après un TC. Les scores enregistrés dans les 24 premières heures de la prise en charge sont en corrélation avec les devenirs neurologiques, les scores les plus bas prédisant des résultats plus mauvais. Le score de Glasgow intègre les réponses motrices, verbales et oculaires. Parmi les trois catégories, le score moteur est le prédicteur précoce le plus précis du devenir. Cependant, certains patients dont le score de Glasgow est faible peuvent se rétablir avec un bon résultat fonctionnel, démontrant que cet outil prédictif n'est pas idéal.¹²

La durée de l'amnésie post-traumatique (APT) est un bon indicateur de la récupération d'un patient atteint de TC. Une APT de moins de 2 mois est corrélée à une faible probabilité de handicap grave, tandis qu'une APT de plus de 3 mois est corrélée à une faible probabilité de bon rétablissement.^{52,53} Dans un autre travail, la survenue d'une APT présentait une relation claire et prévisible avec la durée du coma chez les patients atteints de lésions axonales diffuses. La durée de l'APT était également corrélée au score GOSE à 6 et 12 mois après la lésion. L'objectivation clinique d'une réponse à l'ordre est également l'un des prédicteurs pertinent pour prédire le retour à la conscience après un TC en pédiatrie et chez les patients adultes.^{54,55} Une durée prolongée du coma est associée à un plus mauvais rétablissement. En termes de prédiction, les patients dans le coma pendant plus de 4 semaines ont très peu de chances de se rétablir correctement selon l'échelle GOSE, tandis qu'un coma de moins de 2 semaines est rarement associé à un handicap grave.

L'échelle d'évaluation du handicap « *Disability Rating Scale* » (DRS ; Annexe 2) est également utilisée et évalue huit catégories de fonctions, sans se limiter aux déficiences physiques et cognitives. Elle permet également le recueil des performances dans les activités de la vie quotidienne et la réintégration dans la communauté. La DRS est applicable pour évaluer les progrès de la réadaptation et prédire la capacité de retour à l'emploi. La mesure de l'indépendance fonctionnelle « *Functional Independence Measure* » (FIM ; Annexe 3) est une autre échelle axée sur la réadaptation qui évalue les aptitudes motrices et cognitives en fonction de la quantité d'aide requise pour accomplir une tâche. Contrairement à la DRS, le FIM n'est pas conçu spécialement pour les patients souffrant de lésions cérébrales. Cependant, elle constitue une mesure plus sensible de la capacité fonctionnelle et peut être plus sensible aux changements dans le temps. Une étude atteste ainsi de la variation de ces échelles sur un an, deux ans et cinq ans avec un changement sur la DRS (respectivement - 44,1% ; 10,6% et -3,9%) ainsi que sur la FIM (respectivement 75,8%, 7,3% et 5,6%) montrant l'intérêt de ces échelles pour l'évaluation et le suivi en réhabilitation, sans pour autant montrer un intérêt évident pour la pronostication de ces patients.⁵⁶

La présence d'anomalies structurelles visualisées par tomodensitométrie cérébrale ou par IRM est extrêmement informative et constitue un intérêt pronostique majeur. Dans la phase aiguë après un TC, le scanner est l'examen de choix pour identifier et quantifier la présence et l'étendue des dommages structurels. Les études pronostiques se sont donc concentrées sur les caractéristiques de la tomographie réalisée lors de l'admission. Les caractéristiques tomodensitométriques présentant un intérêt pronostique particulier sont l'évaluation des citernes basales, la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, le déplacement de la ligne médiane, ainsi que le type de lésion intracrânienne.¹³ Dès 1991, la classification descriptive de Marshall basée sur les caractéristiques de la tomodensitométrie cérébrale propose de se concentrer sur la présence d'une masse extensive et différencie les lésions diffuses par des signes d'augmentation de la PIC tels que la compression de la citerne basale et le déplacement de la ligne médiane (Annexe 4). Malgré une pertinence pronostique évidente, la classification tomodensitométrique de Marshall présente des limites, notamment du fait du manque de caractérisation du type de lésion de masse.⁵⁷ Ainsi, cette classification n'exploite pas pleinement les informations pronostiques contenues dans les variations individuelles de la tomodensitométrie. En revanche, le score tomodensitométrique de Rotterdam (Annexe 5) combine les caractéristiques tomodensitométriques individuelles et il a été démontré qu'il permettait une meilleure discrimination du devenir des patients que la classification descriptive de Marshall.^{58,59} Les études pronostiques axées sur les caractéristiques tomodensitométriques ont en général utilisé une catégorisation relativement large. Dans le cas d'une hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique, par exemple, la plupart des études se sont concentrées sur la simple présence ou absence, sans en différencier la localisation (citerne basale ou corticale) ou l'étendue. La quantification du volume des lésions ou du degré de déplacement de la ligne médiane a rarement été utilisée, mais des études

récentes ont montré que l'analyse quantitative par tomодensitométrie peut ajouter des informations utiles au pronostic.⁶⁰

Bien que l'IRM permette une détection plus sensible des lésions de la substance blanche et/ou du tronc cérébral, ces images sont rarement réalisées de manière précoce, du fait des contraintes logistiques que constituent la réalisation d'une IRM chez ce type de patients. Cependant, dans la phase subaiguë (2 à 3 semaines), l'IRM peut apporter des contributions importantes, tant chez les patients présentant des lésions graves que chez ceux présentant des lésions plus légères. En effet, un travail rapporte qu'une anomalie de l'IRM cérébrale précoce était retrouvée chez 27 % des patients présentant un TC avec un examen tomодensitométrique normal à l'admission avec une association d'une mauvaise évolution à 3 mois.⁶¹

L'imagerie pondérée de susceptibilité magnétique (SWI) est une séquence d'imagerie par IRM à haute résolution qui est plus sensible à la détection de petites lésions hémorragiques que l'imagerie conventionnelle qui vont apparaître en hypo-signal. Cette séquence est donc particulièrement utile pour la détection et la quantification de petites lésions ponctuelles comme celles observées dans les lésions axonales diffuses (LAD) avec une meilleure sensibilité que les séquences conventionnelles (figure 6).⁶²⁻⁶⁴ Sa valeur pronostique n'est cependant pas claire avec des résultats discordants.^{65,66}

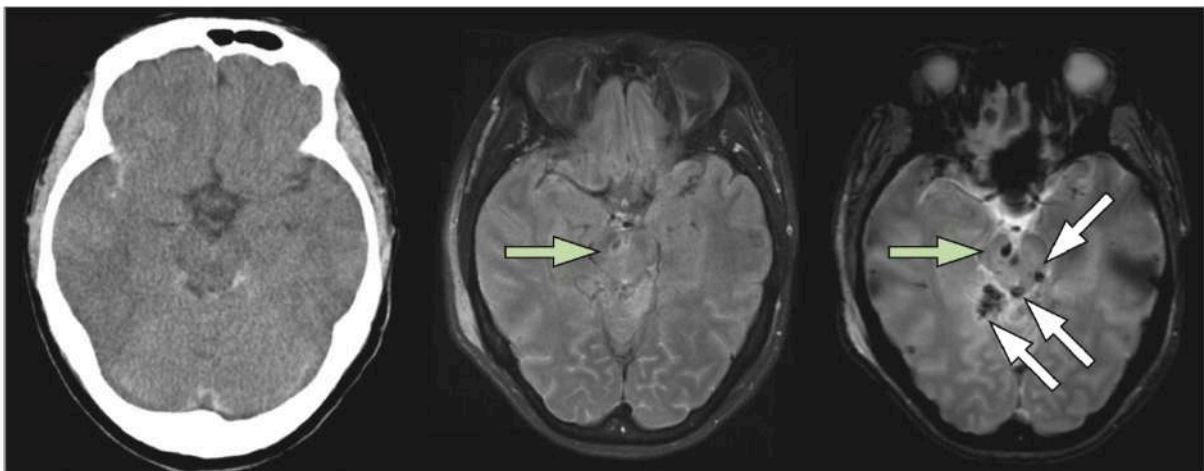


Figure 6 – Exemple de la comparaison entre un scanner cérébral montrant peu de lésions, d'une IRM conventionnelle et d'une séquence SWI de la même région chez un patient traumatisé crânien, illustrant la capacité accrue de la SWI à détecter les lésions hémorragiques avec LAD en hyposignal. (D'après Maas et coll.¹⁰)

En plus des séquences conventionnelles, il existe de plus en plus de modalités spécifiques d'IRM, qui apportent des informations de plus en plus précises. La spectroscopie par IRM en fait partie, et permet également la détection semi-quantitative des métabolites dans différentes régions du cerveau. Dans le cas du TC, l'intérêt s'est principalement porté sur le N-acétylaspartate (NAA), la choline (Cho), et leur rapport avec la créatinine et le lactate. Une

étude portant sur cette technique a montré des niveaux plus élevés de NAA extracellulaire chez les non-survivants après un TC et concluent que le NAA extracellulaire peut être un marqueur potentiel pour le suivi des interventions visant à préserver la fonction mitochondriale (figure 7).⁶⁷ Une forte corrélation entre des ratios NAA/Cr et NAA/Cho réduits et des taux de lactate élevés et a été étudié comme marqueur pronostic défavorables chez ces patients.⁶⁸

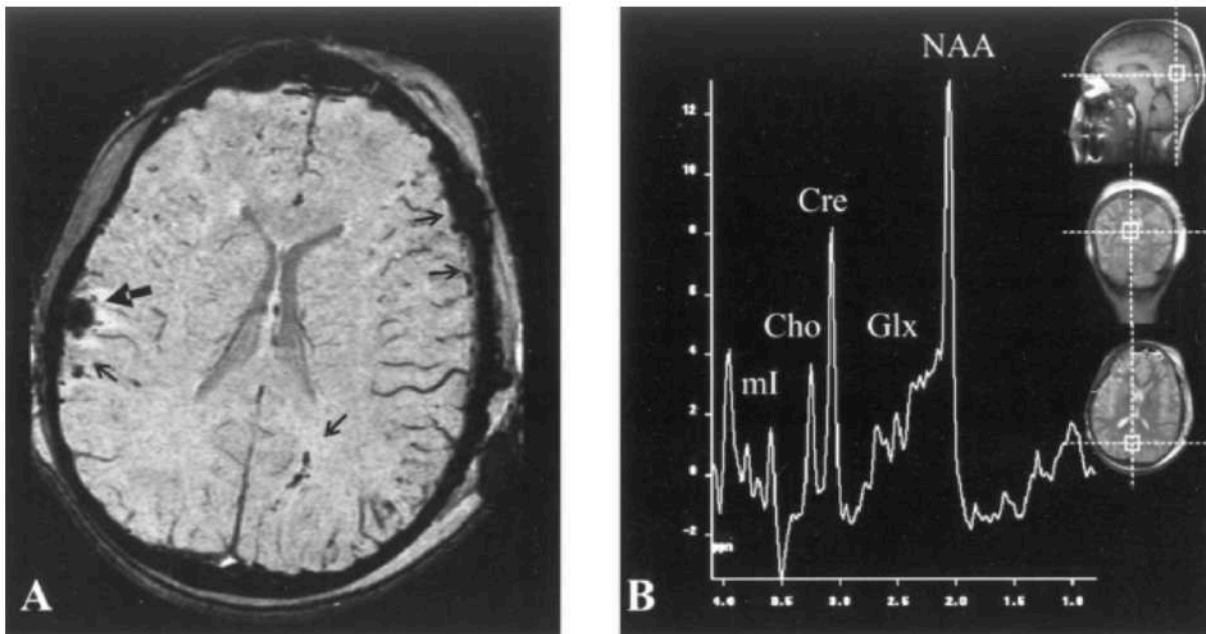


Figure 7 – Les images SWI (A) montrent quelques petites lésions hypointense dispersées correspondant à des microhémorragies dans le cortex et la substance blanche sous-corticale des hémisphères (petites flèches). Une hémorragie plus importante, d'environ 1 cm de diamètre, accompagnée d'un œdème, est visible à la périphérie du lobe pariétal droit (grande flèche). Le spectre d'un seul voxel dans la substance grise de l'occipital moyen (B) obtenu au même niveau montre une image de spectroscopie par IRM. (D'après Ashwal et coll.⁶⁹)

De la même manière, le DTI est une technique IRM spécifique qui fera l'objet d'une attention particulière dans de ce manuscrit, et dont la définition, les caractéristiques et les performances diagnostiques et pronostiques seront détaillées dans les parties suivantes.

Pour conclure, même si ces éléments permettent d'informer les patients et les familles sur le pronostic après un TC à minima, cela reste des tendances générales avec une grande variabilité individuelle dans les résultats des patients. Les patients gravement blessés se rétablissent parfois miraculeusement, tandis que ceux dont les blessures sont moins graves peuvent souffrir de symptômes envahissants et persistants qui gênent grandement la récupération fonctionnelle et le retour à la vie normale.

1.2. Les différents types de lésions anatomo-pathologiques

1.2.1. Atteintes aiguës

1.2.1. Définitions nosologiques

Les traumatismes crâniens peuvent être grossièrement classés comme focaux ou diffus en fonction de la présence ou de l'absence de lésions focales à l'imagerie. Cependant, bien que les blessures puissent être considérées comme principalement focales ou diffuses, la plupart des blessures sont hétérogènes et comportent à la fois des composantes focales et diffuses.⁷⁰ Ainsi, Les lésions telles que la contusion, l'hématome sous-dural, l'hématome extra-dural et l'hémorragie intra-parenchymateuse, sont considérées comme des lésions focales, tandis que les lésions diffuses englobent les lésions axonales et les lésions micro-vasculaires qui affectent de larges régions anatomiques sans distinction. Même si cette dissociation est imparfaite, elle se répercute sur le taux de mortalité qui est de 40% pour les lésions focales graves et d'environ 25 % pour les lésions diffuses graves.⁵⁷

1.2.1.1. Atteinte focale

a. Fractures de la voûte crânienne

La présence d'une fracture du crâne indique que l'impact est à haute force cinétique, cependant, de nombreux patients présentant une fracture du crâne n'ont pas de trace de lésion cérébrale grave au demeurant. En outre, 20 à 30 % des traumatismes crâniens mortels ne sont pas associés à une fracture du crâne. Un patient présentant une fracture du crâne à la suite d'un TC est cependant beaucoup plus susceptible de présenter une hémorragie sous-arachnoïdienne, sous-durale ou extra-durale. Les fractures de la base du crâne touchent fréquemment le rocher et l'oreille moyenne ou la partie antérieure du crâne avec fuite de LCR par otorrhée, rhinorrhée et atteinte des nerfs crâniens.⁷¹

b. Contusions et lacérations cérébrales

Les contusions sont des lésions focales qui se produisent aux endroits où le tissu cérébral entre en contact avec des protubérances osseuses irrégulières de la base du crâne, le plus souvent sur la face inférieure des lobes frontaux, les pôles frontaux et la face inférieure des lobes temporaux. Les contusions résultent de la lésion de petits vaisseaux sanguins et d'autres composants du parenchyme cérébral qui produisent de petites hémorragies perpendiculaires à la surface corticale. Les contusions sont généralement les plus graves au niveau des crêtes des gyri cérébraux, mais elles peuvent s'étendre à travers le cortex jusque dans la substance blanche sous-corticale sous forme de zones cunéiformes d'hémorragie et de nécrose. Les contusions "*coup*" se produisent directement sous le site d'impact et les contusions "*contrecoup*" se produisent directement à l'opposé du site d'impact. Les contusions par hernie se produisent sur les bords des sites d'hernie cérébrale et sont secondaires à une pression

intracrânienne élevée. Une lacération se produit lorsqu'il y a une perturbation physique du parenchyme cérébral, et peut être associée à des contusions le long de la surface du cerveau.⁷²

c. Hématomes cérébraux

L'hémorragie et la formation d'hématomes résultent de la déchirure des vaisseaux sanguins au moment de l'impact sur la tête. Le saignement dans l'espace sous-arachnoïdien ou hémorragie sous-arachnoïdienne est la forme la plus courante de lésion vasculaire après un TC. L'hématome extra-dural est une collection sanguine développée entre la dure-mère et le crâne. Dans 30% des cas, il existe une blessure de l'artère méningée moyenne visible à l'intervention, mais le saignement peut également provenir de l'os fracturé ou des sinus veineux.⁷³ L'hématome sous-dural est produit par l'accélération inertielle, provoquant la rupture des veines de pontage via l'expression de forces rapides d'accélération-décélération. L'hémorragie peut s'accumuler lentement et ne se manifester cliniquement que quelques heures ou quelques jours après le traumatisme initial, lorsque la pression intracrânienne est élevée et qu'une hernie se produit. Les hémorragies intraventriculaires et les hématomes intracérébraux sont également fréquents après un traumatisme cérébral.⁷⁴

1.2.1.2. Atteinte diffuse

a. Lésions axonales diffuses et pétéchiées

Les lésions axonales traumatiques sont des dommages causés aux axones dont la distribution peut être focale, multifocale ou diffuse. Le cerveau humain est particulièrement susceptible d'être endommagé par les forces mécaniques associées à l'accélération et à la décélération rotatives et linéaires en raison de sa taille et de son poids importants par rapport au corps, de sa structure gyrencéphalique et du ratio élevé entre substance blanche et la matière grise.⁷⁵ De plus, les axones de la substance blanche sont particulièrement sensibles aux lésions dues à l'accélération-décélération en raison de leur nature viscoélastique, de leur disposition anisotrope en faisceaux, de la disposition linéaire des microtubules et des neurofilaments, et du rapport surface/volume important de la membrane de l'axone par rapport au cytoplasme.⁷⁶ Les lésions mécaniques graves entraînent la section complète de l'axone, ainsi que la perturbation des vaisseaux sanguins et de la glie. Les déformations tissulaires moins graves produisent des anomalies pathologiques focales dans les axones qui conduisent parfois à une agression secondaire retardée.^{76,77} Ces agressions aboutissent à des changements cellulaires qui se manifestent par des gonflements axonaux dans les 3 à 6 heures, puis entre 6 et 12 heures après la lésion, surviennent l'axotomie et la dégénérescence wallérienne du segment distal. Ces détails cellulaires seront abordés plus en détails dans la partie suivante.⁷⁷ D'un point de vue topographique, ces lésions sont réparties de manière diffuse, préférentiellement dans le corps calleux, la capsule interne, la substance blanche cérébrale, le fornix, le mésencéphale, le pont, la moelle et le cervelet.⁷⁰ Chez les patients traumatisés crâniens graves, il peut également y avoir une hémorragie dans le corps calleux et les quadrants dorsolatéraux du tronc cérébral.

Il existe un continuum physiopathologique avec les hémorragies pétéchiales ou pétéchies qui sont fréquentes dans les traumatismes graves et résultent de forces d'accélération et de décélération rapides produisant un cisaillement des capillaires comme lorsque surviennent les lésions axonales diffuses. Les hémorragies pétéchiales peuvent fusionner en des lésions plus importantes avec une hémorragie secondaire progressive.

Sur la figure 8, plusieurs mécanismes lésionnels et entités radiologiques nosologiques sont ainsi illustrés :

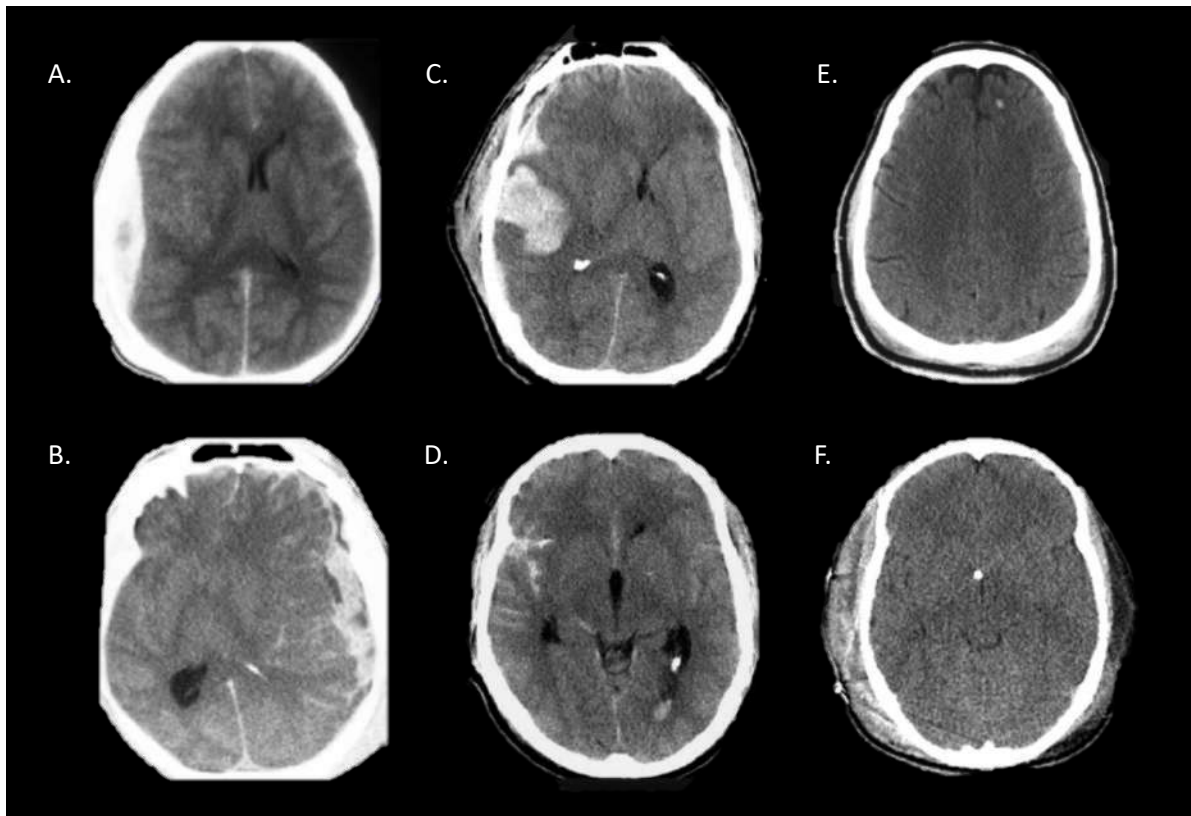


Figure 8 - Les différentes atteintes scannographiques focales et diffuses possibles lors d'un traumatisme crânien. (A) Hématome extra-dural ; (B) Hématome sous-dural ; (C) Contusion ; (D) Hémorragie sous-arachnoïdienne ; (E) Lésions axonales diffuses ; (F) Œdème cérébral diffus. (D'après Durham et coll.)⁷⁸

1.2.1.3. Lésions primaires et secondaires

Les lésions cérébrales traumatiques peuvent également être caractérisées selon qu'elles résultent directement ou indirectement du traumatisme. Les lésions primaires consécutives à un TC sont celles qui sont le résultat direct des forces mécaniques externes produisant une déformation du tissu cérébral et d'une perturbation du fonctionnement normal du cerveau. Les types de forces mécaniques impliquées dans les traumatismes cérébraux comprennent les forces linéaires d'accélération et de décélération, les forces de rotation, les forces générées par les vents de souffle associés aux blessures par explosion, les impacts contondants et la pénétration par un projectile. Ces forces endommagent directement les neurones, les axones, les dendrites, la glie et les vaisseaux sanguins de façon focale, multifocale ou diffuse et

déclenchent une série dynamique d'altérations cellulaires, inflammatoires, mitochondriales, neurochimiques et métaboliques complexes.⁷² Une fois le traumatisme survenu, les dommages neurologiques immédiats produits par les forces traumatiques initiales ne sont généralement pas modifiables et constituent la lésion primaire. Les dommages neurologiques secondaires produits par une cascade d'événements survenant après la blessure primaire peuvent être cependant réversibles.

Les lésions cérébrales secondaires sont une complication des lésions cérébrales primaires et comprennent les lésions ischémiques et hypoxiques, l'œdème cérébral et l'augmentation de la pression intracrânienne. Dans les heures qui suivent le traumatisme initial, il existe une formation d'œdème vasogénique et cytotoxique provoquant un œdème cérébral et une PIC élevée. Le risque de lésion cérébrale est ainsi encore accru par une réduction du débit sanguin cérébral ou de la teneur en oxygène ce qui va provoquer une ischémie tissulaire neuronale.⁷⁹ L'hypotension, l'hypoxie et l'hypo-perfusion sont des événements secondaires courants qui grèvent de manière significative le rétablissement neurologique et accroissent la mortalité. L'œdème cérébral secondaire est un facteur important de l'augmentation de la PIC après un TC et entraîne souvent une distorsion, un déplacement et potentiellement un engagement cérébral. Le gonflement œdémateux se produit autour des contusions et des hémorragies intracérébrales.

L'hémorragie secondaire est également l'une des lésions secondaires entraînant de fortes comorbidités après un TC. L'hémorragie secondaire se produit généralement dans les heures qui suivent le traumatisme et entraîne une extension notable des lésions tissulaires en raison de l'augmentation de la pression intracrânienne, de l'ischémie, de l'hypoxie, et des phénomènes métaboliques délétères.

Outre la réduction relative du débit sanguin cérébral après un TC, on observe également une augmentation de l'utilisation du glucose cérébral et un hypermétabolisme qui peut induire une ischémie cérébrale en cas de déficit d'apport métaboliques.

1.2.2. Atteintes cyto-histologiques en phase aigue

Comme expliqué précédemment, de grandes variations dans les manifestations cliniques du patient traumatisé crânien existent et peuvent être attribuées à l'étendue des lésions, mais aussi du type, de l'intensité, de la direction des forces biomécaniques à l'origine du traumatisme. Dans les traumatismes liés à la circulation routière, les forces d'accélération-décélération peuvent entraîner un cisaillement immédiat des fibres nerveuses ou déclencher une perte progressive de connectivité au fil du temps. Les forces générées par une chute ou un coup à la tête provoquent plus souvent des contusions. Les individus peuvent réagir très différemment à des forces lésionnelles similaires. (Figure 9)

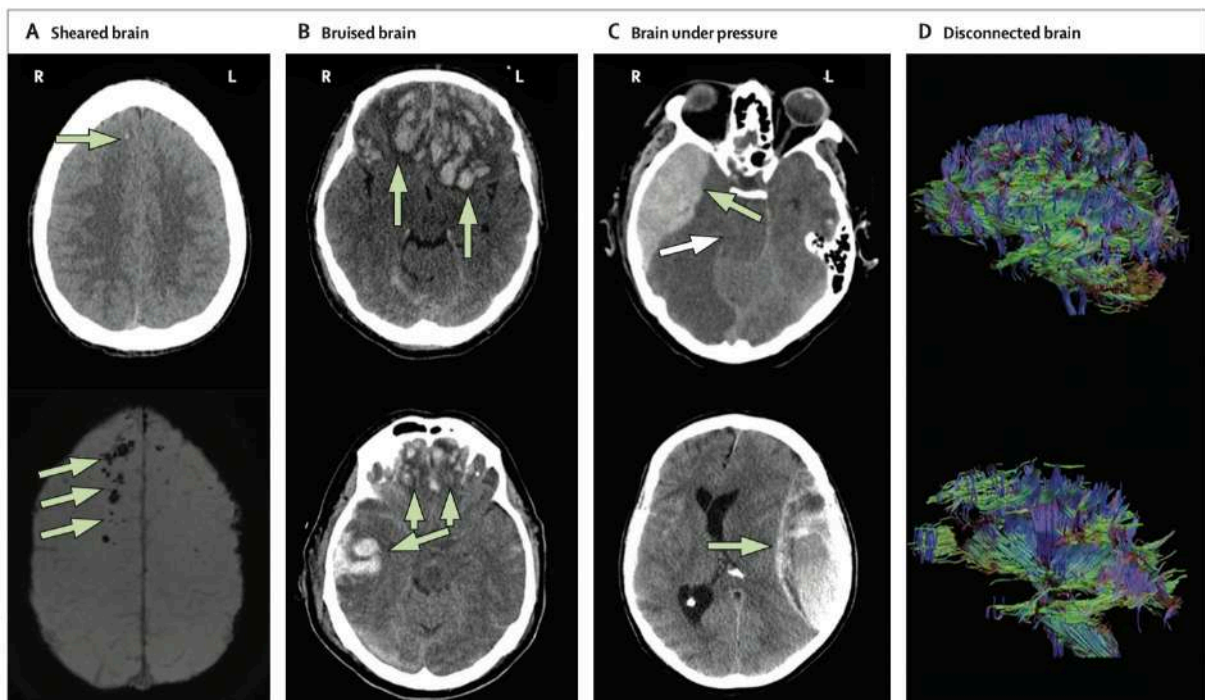


Figure 9 – Différents types de mécanismes de lésionnels illustrés avec (A) des forces de cisaillement prédominantes avec lésions axonales diffuses ; (B) un cerveau contus avec des hématomes ; (C) un cerveau soumis à une hypertension intracrânienne avec déviation de la ligne médiane sur un hématome extra-dural ; (D) une tractographie illustrant les déconnexions induites par les lésions axonales diffuses dans la substance blanche. (D'après Maas et coll.¹⁰)

Comme vu précédemment, sur le plan conceptuel, il est important de faire la distinction entre les lésions primaires, infligés au moment de la blessure, et les lésions secondaires, qui s'expriment dans la durée. Les dommages secondaires sont essentiellement dus aux réactions de l'hôte à la lésion primaire.

La physiopathologie du TC est très complexe et fait intervenir de multiples mécanismes et processus cellulaires intriqués. En ce sens-là, le patient atteint d'un TC grave va non seulement être soumis à un événement aigu, mais également subir une maladie progressive avec un mode d'expression qui peut présenter des agressions neurologiques supplémentaires

pouvant survenir au fil des heures, des jours, des semaines, puis dans une résolution chronique après plusieurs mois, voire des années. Les deux grands mécanismes cellulaires intervenant à ce niveau sont les lésions axonales et la pathologie amyloïde. La lésion axonale entraîne une perturbation du cytosquelette, une dissociation des protéines Tau au niveau des microtubules et provoque son accumulation. La protéine Tau est par la suite phosphorylée de manière aberrante et peut se propager par des mécanismes extracellulaires, paracellulaires, transcellulaires et glymphatiques.⁸⁰ Dans le cas de la pathologie amyloïde, les lésions axonales entraînent la formation de bulbes/varicosités axonales. La protéine précurseur amyloïde (APP) s'accumule avec les enzymes de clivage (BACE-1) et presenilin 1 (PS-1) et vont former des protéines bêta-amyloïdes. De plus, les lésions axonales traumatiques stimulent la réponse inflammatoire locale, notamment l'activation microgliale^{76,80} (Figure 10).

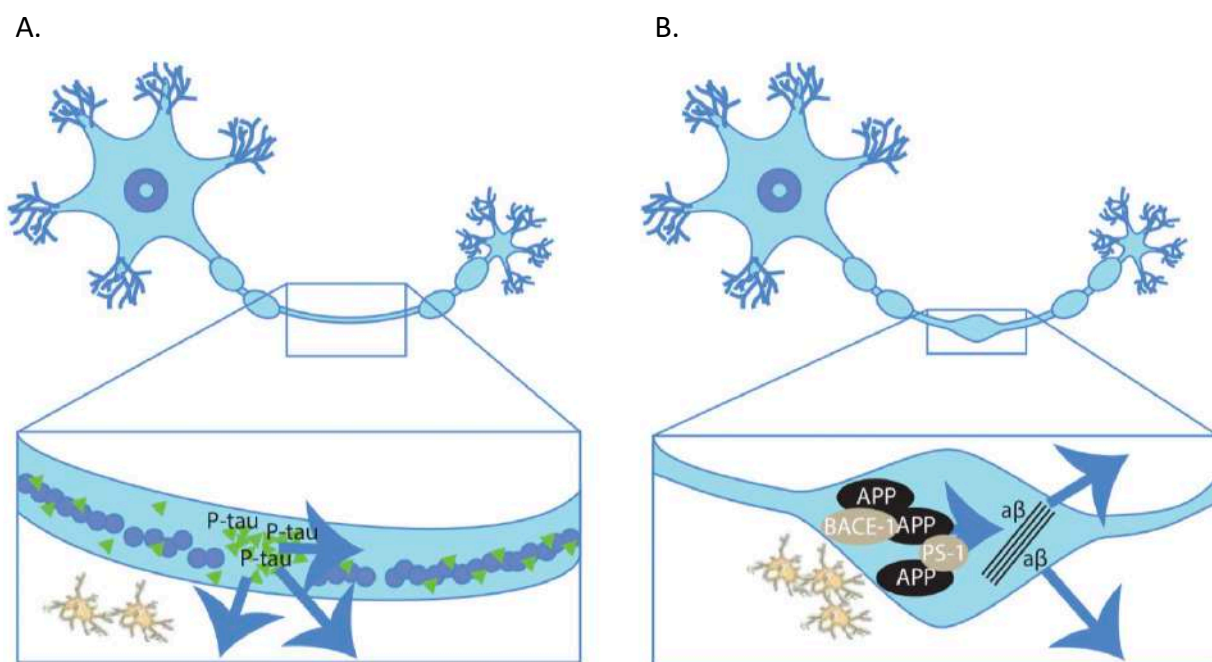


Figure 10 – Mécanismes physiopathologiques des lésions induites par le TC avec (A) la genèse de la tauopathie par lésion axonale et (B) la formation des varicosités axonales à l'origine de l'accumulation des protéines bêta-amyloïdes. (D'après Graham et coll.⁸¹)

Ces agressions secondaires sont potentiellement traitables et donc évitables. Ainsi, la détection, la quantification et le suivi de ces agressions secondaires sont d'une importance capitale et font partie des objectifs de neuro-réanimation. Les dommages secondaires peuvent inclure un gonflement du cerveau dû à un engorgement vasculaire ou un œdème cérébral, qui peut être cytotoxique ou vasogénique et conduire à une aggravation de l'état du patient.⁸² L'ischémie cérébrale, considérée comme l'un des problèmes les plus courants après un TC, peut se produire localement (dans la pénombre d'une contusion) ou de manière plus généralisée et peut être exacerbée par des causes systémiques, telles qu'une pression artérielle basse ou une oxygénation sanguine inadéquate.¹² Il a été démontré que les lésions axonales traumatiques, autrefois considérées comme une perturbation mécanique des

axones, résultent d'une défaillance métabolique des mécanismes de transport axonal. L'hypo et l'hypermétabolisme peuvent survenir à différents stades après la lésion. Des perturbations à type de mitochondriopathies ont également été mise en évidence dans les cascades métaboliques induites par un TC. Des cascades inflammatoires sont activées, dont certaines peuvent être protectrices et d'autres, lorsqu'elles sont excessives, néfastes.⁶⁸

Le TC va déclencher une réponse neuroinflammatoire endogène et exogène. On observe immédiatement une activation, une prolifération et une migration rapides des cellules gliales vers le site de la blessure et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et d'autres produits neurotoxiques qui génèrent des radicaux libres.⁸³ Les molécules pro-inflammatoires et les métabolites oxydatifs qui sont nécessaires vont entraîner une phagocytose, mais également une destruction accrue des tissus et une extension de la blessure. À l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine 4 ou 10 (IL-4, IL-10) stimulent des phénotypes microgliaux alternatifs qui agissent pour supprimer la réponse immunitaire destructrice initiale et promouvoir les processus de réparation après un TC. Les neutrophiles sont également recrutés par la suite dans la zone pour phagocyter et éliminer les débris cellulaires.⁸⁴

Outre les lésions traumatiques des axones, des vaisseaux sanguins, des dendrites et des cellules gliales après un traumatisme, on observe d'importantes perturbations métaboliques, notamment des phénomènes d'excitotoxicité et de stress oxydatif avec une libération brutale de neurotransmetteurs, dont le glutamate avec un hypermétabolisme du glucose qui viendront aggraver l'état d'ischémie tissulaire. Ainsi, les interactions entre ces phénomènes sont probablement très complexes dans s'expriment différemment en fonction des particularités phénotypiques de chaque individu.

1.2.3. Caractérisation des atteintes chroniques

Comme exposé précédemment, le TC induit des lésions primaires et secondaires durant la phase aiguë. Cependant, cette pathologie s'inscrit également dans la durée avec une expression de maladie chronique ayant des conséquences à long terme. Même après un rétablissement apparemment satisfaisant, les patients peuvent être confrontés à un processus continu d'adaptation à des dysfonctions motrices ou cognitives importantes.¹⁰ D'un point de vue physiopathologique, les lésions axonales déclenchent des processus neurodégénératifs post-traumatiques qui vont aboutir à une atrophie cérébrale.⁸¹ Les modèles animaux et les études post-mortem de patient ayant eu un TC montrent une dégénérescence progressive de type wallérienne après la blessure, ce qui contribue à expliquer l'atrophie progressive de la substance blanche qui caractérise la phase chronique post-traumatique. (Figure 17)^{76,85}

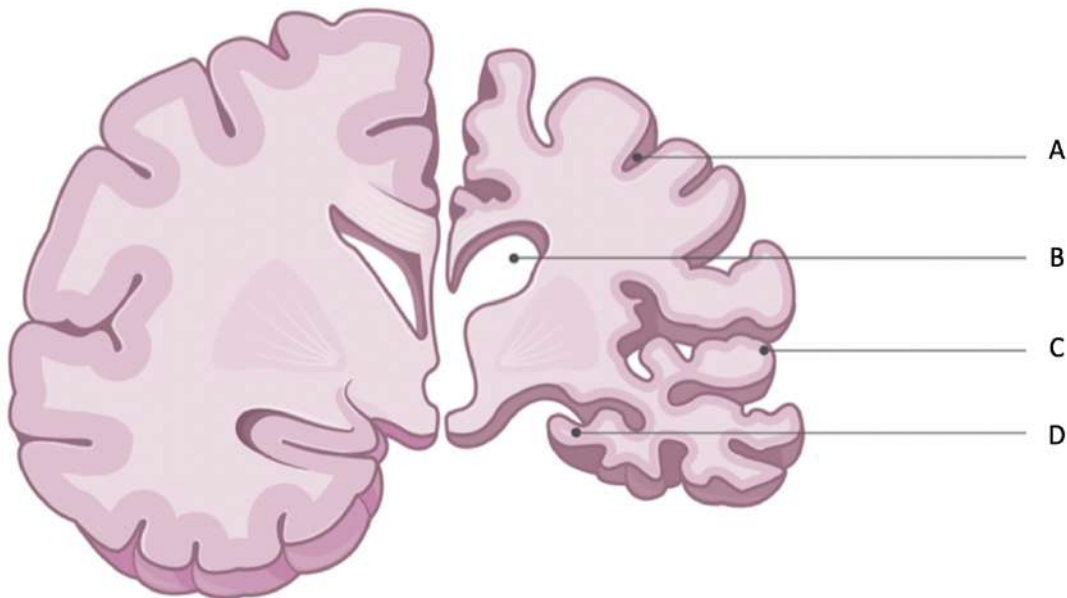
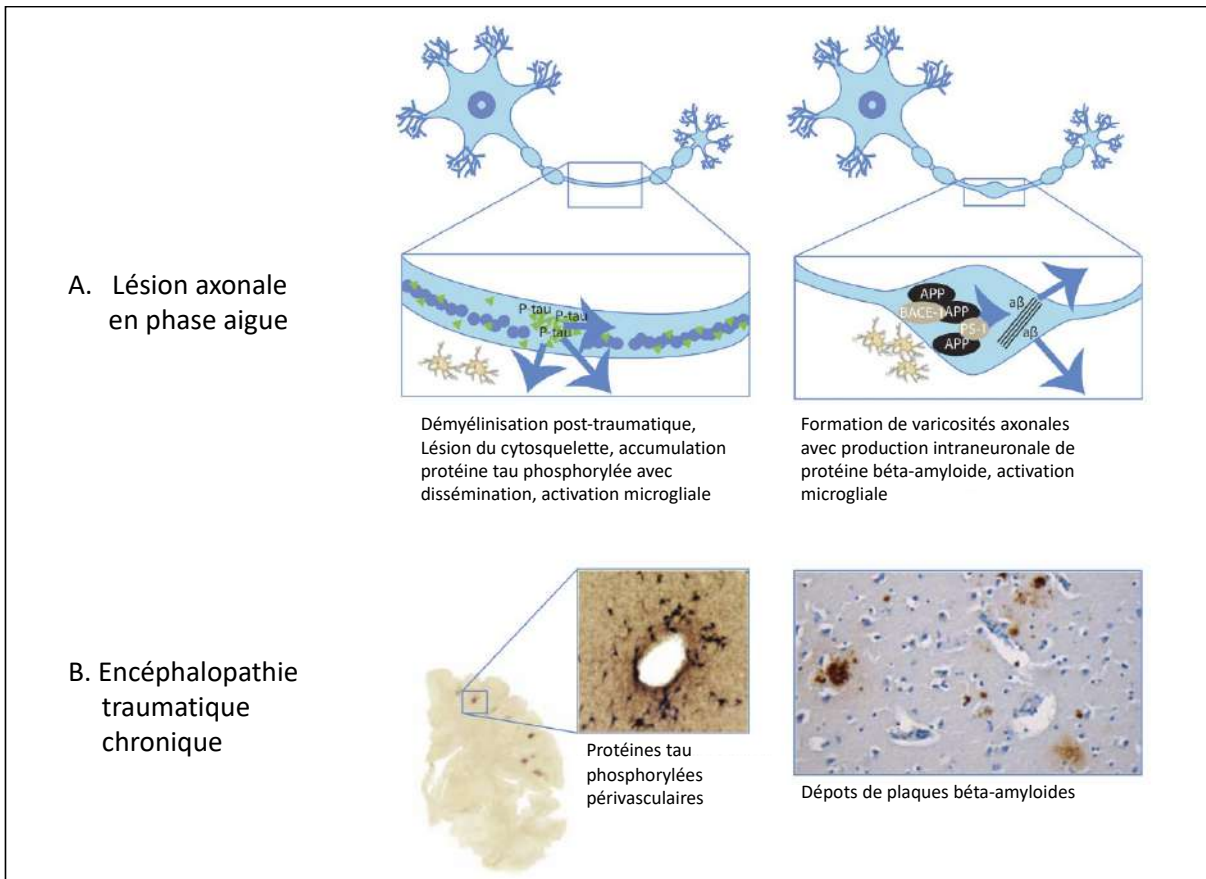


Figure 11 –Caractéristiques de l'atrophie cérébrale consécutive à une lésion cérébrale traumatique. Par rapport au cerveau sain, à gauche, le cerveau atteint d'atrophie cérébrale après un traumatisme cérébral présente (A) un élargissement des sillons corticaux, (B) un élargissement progressif des ventricules, (C) un amincissement cortical prononcé et (D) un rétrécissement de l'hippocampe, à droite. (D'après Harris et coll.⁸⁶)

D'un point de vue chronologique, les rapports entre la phase aiguë et les phases chroniques sont déterminés par deux événements majeurs. Le premier est une tauopathie induite par la démyélinisation axonale : la protéine Tau est ainsi phosphorylée de manière aberrante et peut ainsi se propager.⁸⁰ Le deuxième phénomène implique la formation de varicosités axonales avec une accumulation d'une protéine précurseur amyloïde avec les enzymes de clivage BACE-1 et préséniline 1 (PS-1). Cela produit ainsi des plaques bêta-amyloïdes qui peuvent se propager aux structures environnantes après la lyse des neurones endommagés.⁷⁶ (Figure

18A) Les lésions axonales traumatiques stimulent la réponse inflammatoire locale, y compris l'activation microgliale. En miroir des deux phénomènes décrits précédemment, la tauopathie prend par la suite une forme plus chronique : avec une apparition de protéine tau phosphorylée au niveau périvasculaire.⁸⁰ De la même manière, les dépôts de plaques de bêta-amyloïdes sont mis en évidence en immunohistochimie dans les suites des phénomènes mis en évidence en phase aiguë.⁷⁶ (Figure 18B)

Figure 12 – Principaux mécanismes physiopathologiques des lésions axonales en phase aiguë (A) et de



l'encéphalopathie traumatique chronique (B). (D'après Mc Kee et coll.⁸⁷)

Les encéphalopathies traumatiques chroniques (ETC) présentent ainsi de grandes similitudes physiopathologiques avec les démences, en particulier la maladie d'Alzheimer.⁸⁸ Les filaments tau qui se développent dans les ETC ont récemment été caractérisés par microscopie électronique, révélant des conformations tout à fait distinctes d'autres pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Pick.^{89,90} La localisation de la protéine tau dans les astrocytes périvasculaires à la base des sillons cérébraux (ou régions sulcales) est une autre caractéristique distinctive de cette pathologie.⁸⁰ Cette localisation est d'ailleurs fréquemment retrouvée dans les modèles générés en simulation où les forces biomécaniques s'exercent en majeure partie dans ces régions d'inflexions anatomiques au moment du traumatisme et que nous présenterons dans la suite du manuscrit.^{91,92} (Figure 19)

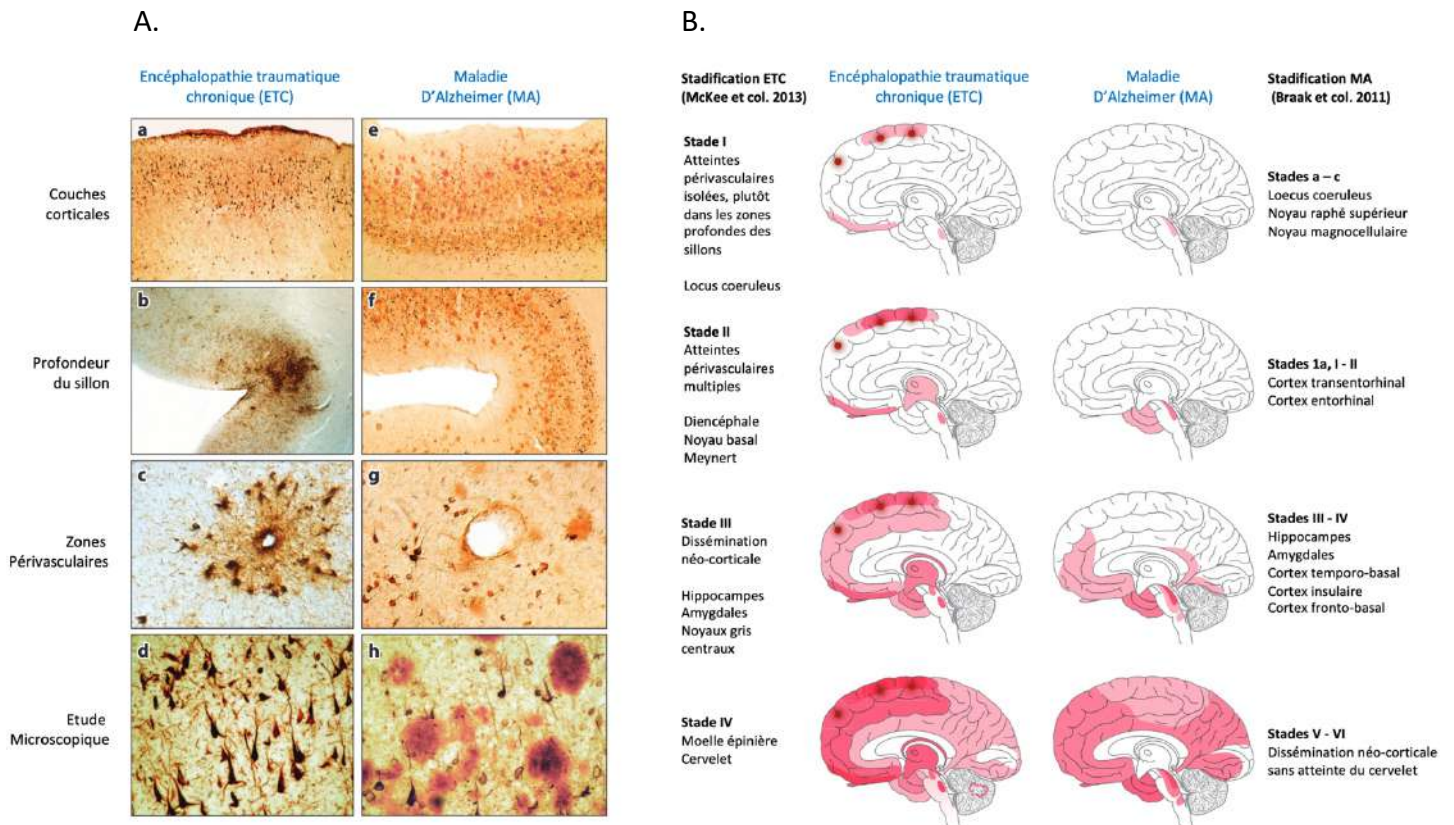


Figure 13 – Différences nosologiques entre encéphalopathie traumatique chronique (ETC) et maladie d'Alzheimer (MA). (A) Les résultats neuropathologiques caractéristiques de l'encéphalopathie traumatique chronique incluent des accumulations d'enchevêtrements neurofibrillaires p-tau impliquant (a) des couches corticales superficielles qui sont généralement situées à la profondeur des sillons cérébraux (b) et dans les espaces périvasculaires (c). (d) La tauopathie est souvent observée en l'absence relative de dépôts de plaques amyloïdes. Comparativement, la tauopathie dans la maladie d'Alzheimer (MA) implique généralement les couches plus profondes et ne se trouve ni (f) dans les profondeurs des sillons cérébraux ni (g) dans la zone périvasculaire. De plus, la pathologie de la MA implique (h) des plaques bêta-amyloïdes avec des enchevêtrements neurofibrillaires concomitants. (B) Dans l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC), la tauopathie apparaît d'abord dans le néocortex et le locus coeruleus (stade I de l'ETC), puis implique le diencephale (stade II de l'ETC), ensuite le lobe temporal médian (stade III de l'ETC), et enfin est répandue dans les régions néocorticales, du tronc cérébral et du cervelet (stade IV de l'ETC). Cela contraste avec la maladie d'Alzheimer, où la pathologie tau se manifeste d'abord dans le tronc cérébral (stades a-c de Braak), puis dans le cortex entorhinal (stades 1a, 1b, I-II), puis dans le lobe temporal médian (stades III-IV), et enfin dans le néocortex (stades V-VI). (D'après Montenigro et coll.⁹³)

La localisation périvasculaire de la pathologie tau suggère que l'atteinte de l'unité neurovasculaire et de ses interdépendances cellulaires avec la microglie et les astrocytes pourraient être également un facteur causal important de la neurodégénérescence post-traumatique.^{80,87} La barrière hémato-encéphalique (BHE) est en effet dérégulée dans les premières minutes qui suivent la blessure, produisant une réponse inflammatoire complexe dans les heures et les jours qui suivent le TC.^{88,90,92} La microglie et les astrocytes s'activent en réponse à l'extravasation de molécules pro-inflammatoires. De la même manière, les monocytes infiltrés contribuent à la réponse inflammatoire ultérieure. Il est important de noter que la microglie reste activée au site de la lésion axonale pendant de nombreuses années après un TC et est associée aux effets à long terme des lésions axonales diffuses.^{80,94} L'impact fonctionnel de ces activités microgliales reste incertain, car elles présentent des phénotypes neuro-inflammatoires ou neuro-protecteurs à différents stades post-traumatiques.⁹⁵⁻⁹⁷ La réduction de la clairance des précurseurs neurodégénératifs peut également amplifier les phénomènes de neurodégénérescence tardive, potentiellement causées par une perturbation du fonctionnement normal du système glymphatique. En effet, dans un modèle murin l'astrogliose précoce et réactive après un TC expérimental est associée à la perte des canaux aquaporines 4 dans les pieds terminaux des astrocytes. Ceci s'accompagne d'une réduction du flux de LCR et à une altération de la clairance des protéines amyloïde-bêta et tau-phosphorylée, ce qui suggère un rôle potentiel de ce phénomène dans l'accumulation ultérieure de protéines neurotoxiques à plus long terme.⁹⁷

L'un des principaux défis de la compréhension physiopathologique de l'ETC consiste à comprendre les mécanismes qui lient les premiers stades de la neurodégénérescence qui se produisent au moment du traumatisme aux changements pathologiques étendus observés à l'autopsie dans de nombreux cas d'ETC. Il est communément admis que la pathologie liée au TC évolue au fil du temps et se propage progressivement dans le cerveau.⁸⁷ La proposition de classification du groupe de l'université de Boston⁹⁸ reflète cette hypothèse de progression. (Figure 20)

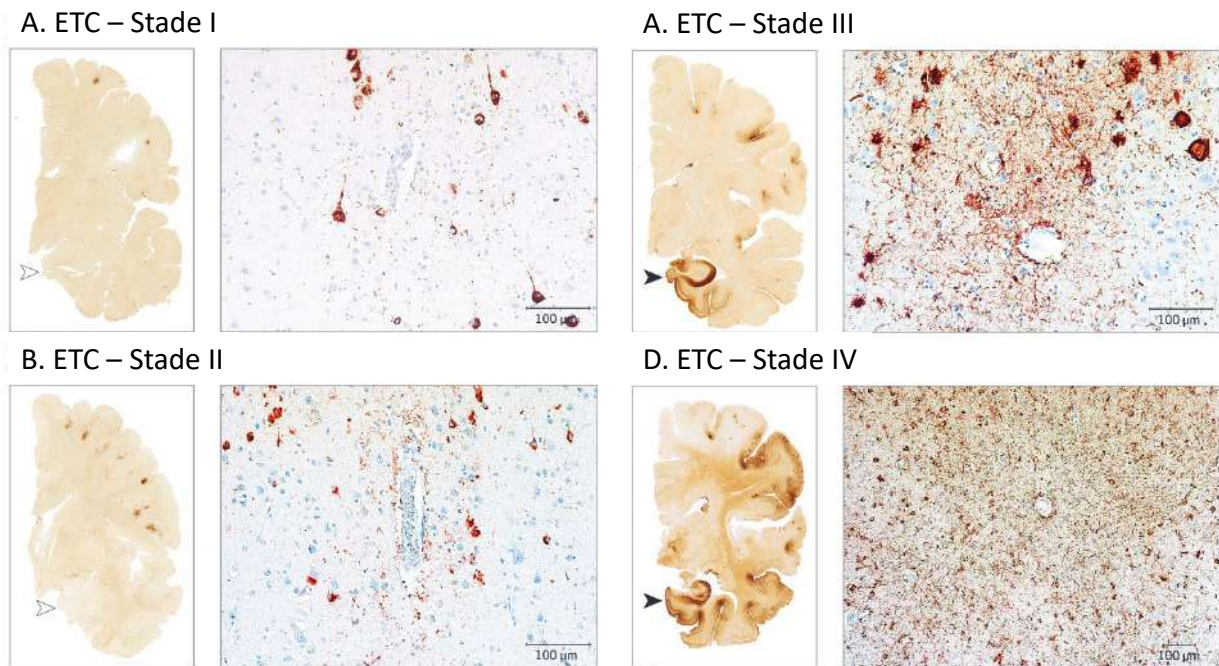


Figure 14 – Illustration de la stadification de l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) : (A) Stade I : Une ou deux lésions périvasculaires dans le cortex ou dans les profondeurs des sillons ; (B) >3 lésions dans plusieurs régions corticales et atteintes superficielles de tauopathie ; (C) Lésions d'ETC multiples de manière diffuse et notamment dans la partie médiale des lobes temporaux ; (D) Lésions d'ETC multiples et disséminées avec perte neuronale et gliose importante. (D'après Mez et coll.⁹⁹)

Cependant il est important de noter que cette classification est basée sur des données transversales, la progression de la maladie étant difficilement caractérisée de manière longitudinale in vivo. Par conséquent, un objectif important pour la recherche clinique future est de distinguer chez les individus les effets directs du TC d'un processus neurodégénératif réellement progressif qui s'étend pour impliquer des neurones qui ne sont pas nécessairement affectés au moment de la lésion initiale. Une observation récente suggère que le TC va produire une protéinopathie auto-ensemencée de type prion avec la protéine tau-phosphorylée. Dans les modèles animaux de TC, cette protéine initialement présente sur le site de la lésion devient détectable dans l'hémisphère contralatéral 6 mois après la lésion.^{76,80,100}

En outre, l'inoculation locale d'un homogénat de cerveau contus chez des animaux sains induit une tauopathie progressive, ce qui suggère que le traumatisme cérébral produit une pathologie tau transmissible qui se propage dans le parenchyme sain d'un autre hôte.¹⁰¹ Cette pathologie pourrait ainsi se superposer au vieillissement normal ou accélérer les changements liés à l'âge.⁸⁸ De nombreux facteurs influencent le moment où l'expression clinique se manifeste, comme notamment la réserve cognitive disponible avant le TC.¹⁰² On estime que les patients atteints de TC pourraient contribuer à terme pour 5 à 15 % de tous les cas de démences.¹⁰³ En tant que tel, le TC représente non seulement un facteur de risque de maladie neurodégénérative qui pourrait être évité, mais aussi une charge économique substantielle en matière de soins de santé, non seulement pour les dépendances physiques et

cognitives que cette maladie génère en phase résolutive, mais aussi lorsque celle-ci évolue par la suite vers la démence.¹⁰⁴

Le lien entre TC et maladie neurodégénérative doit être étudié en amont. Des études longitudinales à long terme de patients atteints de TC seraient particulièrement instructives en association avec des biomarqueurs moléculaires et d'imagerie orientées vers l'étude de la neurodégénérescence liée au TC. L'expérience montre que de tels biomarqueurs sont essentiels non seulement pour établir un diagnostic avec précision mais aussi pour évaluer d'éventuelles cibles thérapeutiques potentiellement actives sur les dysfonctions cognitives.¹⁰⁵

1.2.4. Modèles biomécaniques

La physiopathologie et les mécanismes précis de la genèse des lésions liées au TC restent largement inconnus, ce qui se traduit par l'impossibilité de prédire non seulement les symptômes cliniques, mais aussi l'évolution de ces lésions dans le temps.¹⁰⁶ Les modèles animaux permettent d'étudier conjointement les modifications physiopathologiques et les lésions tissulaires résultant d'une agression mécanique standardisée. Cependant, celles-ci s'exposent à des difficultés de réalisation souvent fastidieuses, peuvent être couteuses, et sont l'objet de plus en plus d'interrogation éthique de la part des tutelles avec une réglementation importante. De plus, la transposition à la physiopathologie humaine est hasardeuse, que ce soit du fait des différentes voies physiopathologiques propres aux espèces, ou du fait des caractéristiques morphologiques et physiologiques de l'encéphale humain.

Des études biomécaniques computationnelles sont menées depuis longtemps pour comprendre la physiopathologie des lésions cérébrales dues à l'expression de forces mécaniques.¹⁰⁷ En particulier, la méthode des éléments finis (MEF) est l'une des méthodes numérique les plus efficaces pour modéliser les structures de forme irrégulière, les compositions de matériaux multiples, les non-linéarités matérielles et géométriques avec des conditions de charge et de limites complexes.

En analyse numérique, la MEF est utilisée pour résoudre numériquement des équations à dérivées partielles qui vont représenter analytiquement le comportement dynamique de systèmes physiques pouvant être très complexes. Grâce aux progrès rapides de la technologie informatique, des modèles informatiques sophistiqués commencent à fournir des informations utiles pour tout type d'applications allant de l'ingénierie à la mécanique des fluides.¹⁰⁸⁻¹¹⁵ (Figure 11)

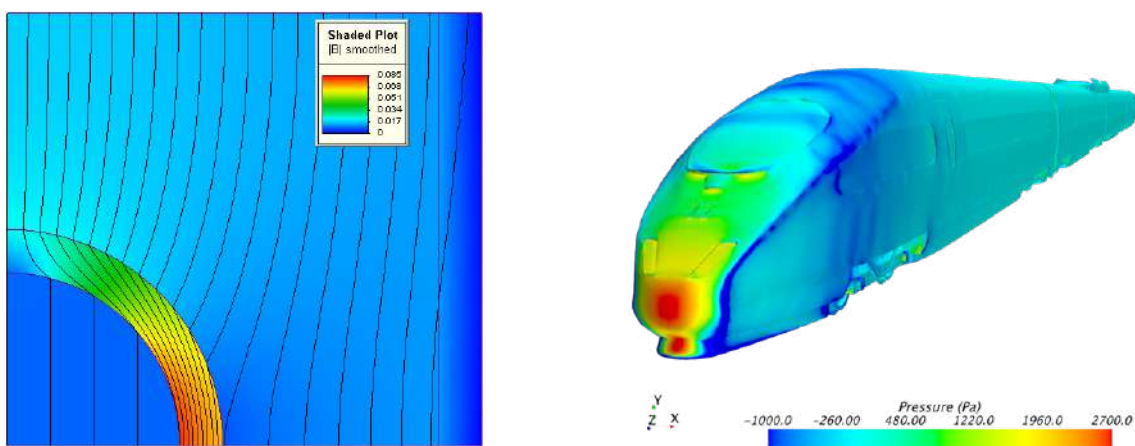


Figure 15 – Application diverses des méthodes en éléments finis. (A gauche) Solution bidimensionnelle d'une équation magnétostatique obtenue par éléments finis (les lignes donnent la direction du champ et la couleur son intensité). (A droite) Modélisation d'un gradient de pression exercé sur le fuselage d'une locomotive à grande vitesse. (D'après Zienkewicz et coll.¹¹⁶)

La MEF est ainsi un outil numérique précieux pour étudier les TC et contribuer à leur compréhension, et au développement de systèmes de prévention des TC.¹¹⁷⁻¹¹⁹ L'application au TC avec une génération de modèles spécifiques à chaque sujet est maintenant possible, et va permettre une compréhension plus détaillée des forces biomécaniques à l'origine des lésions cérébrales. De manière assez simple, ces modèles montrent par exemple l'influence de l'axe des forces biomécaniques sur les lésions, avec par exemple plus de probabilité d'une fracture du crânien pour des impacts linéaires, et plus de probabilité de lésions cérébrales intracrâniennes avec forces de cisaillement importantes s'il existe un impact oblique à un plan dur pour la même vitesse d'impact.¹²⁰ (Figure 12)

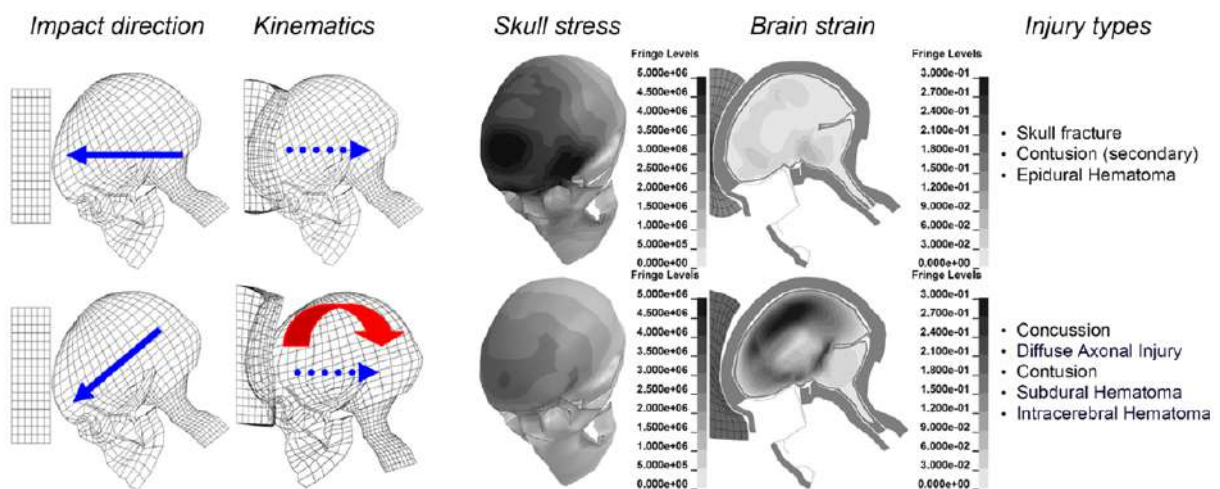


Figure 16 – Simulation d'un impact issu d'une étude par MEF. Illustration des différences d'expression des forces de contraintes en fonction d'un impact linéaire perpendiculaire à un plan dur (haut de l'image) et oblique (bas de l'image). (D'après Kleiven et coll.¹²⁰)

De la même manière, l'étude par MEF a permis de mieux caractériser l'influence que pouvaient avoir la faux et la tente du cerveau sur la transmission biomécanique des forces lésionnelles au cerveau. En effet, des études ont montré que les forces de contraintes (« *strain* ») diminuent dans les régions périphériques et augmentent dans les régions centrales si l'on tient compte de l'ajout des caractéristiques biomécaniques de la faux et de la tente du cerveau. L'importance de la déformation du modèle augmente en intensité et au niveau spatial principalement dans le corps calleux et le tronc cérébral, ce qui montre l'importance capitale d'intégrer dans ces modèles prédictifs ces structures péricérébrales.^{121,122} D'autres résultats montrent que le corps calleux peut être sensible aux forces de rotations coronales et horizontales car celles-ci entraînent le mouvement latéral de la faux du cerveau qui vient léser les fibres commissurales situées en regard.¹²³

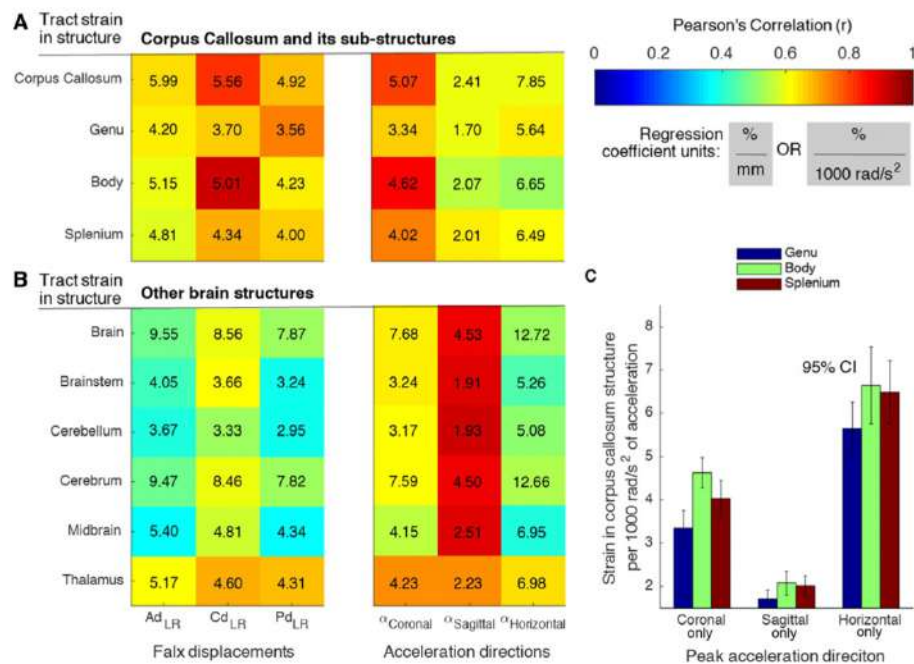


Fig. 9 Correlations with corpus callosum and other brain strains from FE simulations. For all impacts, Pearson's correlation (r) and the linear regression coefficient relate simulated falx displacements and measured head accelerations to simulated peak tract strains in **a** the corpus callosum and **b** other brain structures. Ad, Cd, and Pd stand

for anterior corpus callosum displacement, central corpus callosum displacement, and posterior corpus callosum displacement, respectively. **c** Rotational acceleration in the horizontal plane produced more tract strain in all regions of the corpus callosum than in the coronal and sagittal planes in FE simulations

Figure 17 – Illustration des corrélations existantes entre le déplacement de la faux du cerveau et l'impact des forces de cisaillement sur différentes structures cérébrales. (D'après Hernandez et coll.¹²³)

Les MEF les plus évolués permettent d'intégrer les caractéristiques des faisceaux de fibres blanches recueillies par DTI combinée à une segmentation de la substance blanche, du cortex, des noyaux gris profonds, des structures méningées et du LCR. En outre, les propriétés axonales telles que l'orientation, la localisation, la myélinisation et la longueur permettent également de prédire la probabilité d'une lésion axonale, les longs axones non myélinisés étant plus vulnérables. Les différences dans les propriétés mécaniques de la matière blanche/grise et des compartiments du LCR influencent également les lésions, les forces étant concentrées aux interfaces des tissus. Ces modèles montrent des différences significatives dans la déformation du cerveau et la déformation axonale en fonction des données initiales avec des variations interindividuelles importantes alors que les forces biomécaniques appliquées sont identiques. Cela montre l'importance d'utiliser ces modèles pour mieux comprendre et évaluer l'importance et la distribution spatiale des lésions cérébrales infligées. 124–126 (Figure 14)

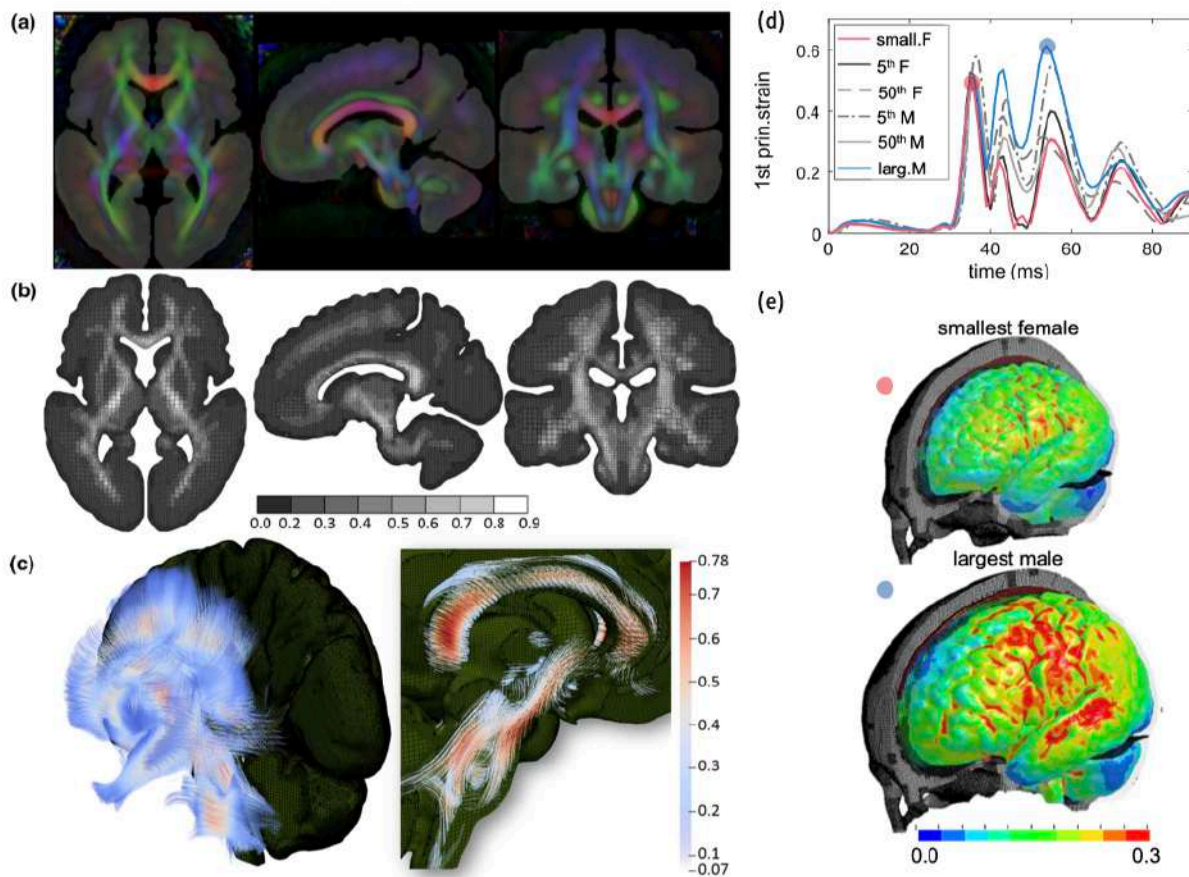


Figure 18 – Illustration d’une application de méthode en élément fini personnalisée à partir d’une image IRM en DTI. (a) Coupes coronales, sagittales et frontales de l’acquisition en DTI ; (b) Coupes coronales, sagittales et frontales du modèle en MEF ; (c) Co-registation des caractéristiques du modèle en MEF sur l’acquisition en DTI ; (d) Expression des forces de contraintes de chaque sujet en fonction du temps ; (e) Projection des forces de contraintes sur un cerveau 3D du cerveau féminin le plus petit (haut de l’image) et du cerveau masculin le plus gros (bas de l’image). (D’après Li et coll.¹²⁶)

L’un des mécanismes possibles de transmission des forces biomécaniques est un phénomène de cavitation dans le LCR causé par des forces de tractions lors du trauma qui serait susceptible d’augmenter la quantité et la vitesse des déformations dans le tissu cérébral proche du LCR. En effet, le mouvement rapide de la tête lors du traumatisme est probablement un des mécanismes clés de transmission des forces aux structures adjacentes. La transmission des forces est également amplifiée par des mécanismes lésionnels que l’on peut simuler tels que les blasts et qui pourraient expliquer l’occurrence importante de l’atteinte des régions centrales à proximité des ventricules contenant le LCR.¹²⁷

La compréhension de ces modèles permet également de proposer des mécanismes physiopathologiques lésionnels plus précis, comme l’occurrence des hémorragies sous arachnoïdales chez les sujets âgés en fonction de l’atrophie des sujets et de l’expression des différentes forces biomécaniques sur le LCR et le parenchyme.¹²⁸

Ces modèles permettent également de développer de nouvelles stratégies de prévention en essayant de nouveaux matériaux avec des caractéristiques physiques connues mais non utilisés en pratique. Par la simulation, l'application des caractéristiques viscoélastiques de ces composants permet d'étudier une amélioration potentielle de la protection des casques et de réduire la vitesse de déformation des structures cérébrales lors d'impacts sur la tête.¹²⁹

L'évolution la plus récente de l'application de MEF dans les patients TC a été de prédire les différentes forces de cisaillement observées en fonction de la nature du mécanisme lésionnel dans les premières millisecondes après l'impact théorique. Ces méthodes permettent d'analyser la distribution des déformations biomécaniques et des forces de cisaillements avec une haute résolution spatio-temporelle.^{92,125,130,131} Les modèles les plus récents permettent également d'intégrer un modèle haute-fidélité du cerveau humain avec une description précise des gyri. Cela permet une prédiction détaillée des forces biomécaniques observées dans différents tissus après un TC. Ces travaux ont montré que divers types de TC entraînent des déformations et des forces de cisaillement élevés concentrés dans les profondeurs des sillons, une topographie souvent associée à l'encéphalopathie traumatique chronique.⁹² (Figure 15)

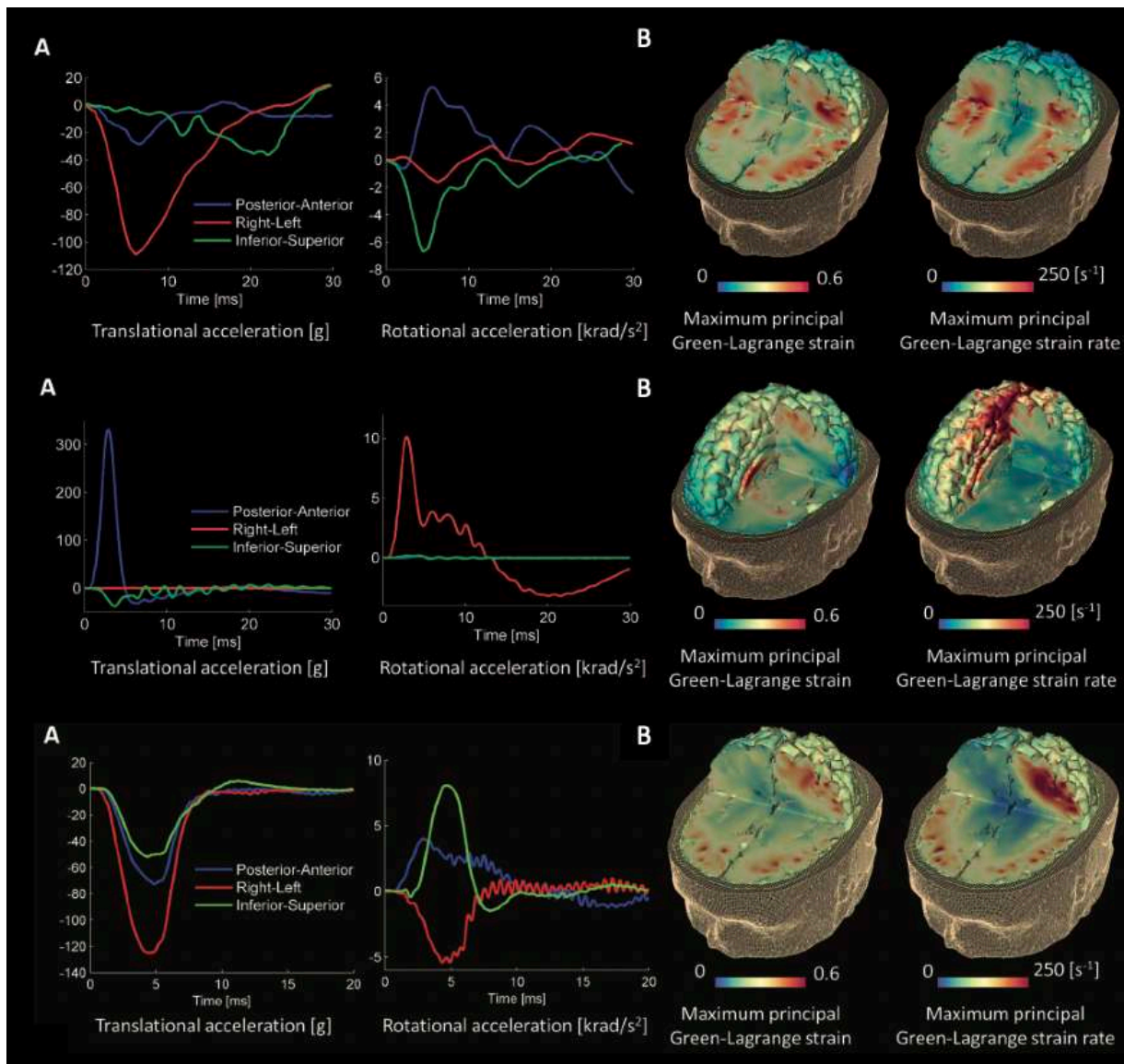


Figure 19 – Illustration des différents mécanismes lésionnels lors d'un TC avec (A) l'intensité des forces translationnelles et rotationnelles et (B) l'expression topographique des forces de contraintes projetés sur un cerveau 3D avec un traumatisme sportif (haut de l'image), une chute (milieu de l'image) et un accident de la route (bas de l'image). (D'après Ghajari et coll.⁹²)

Un autre travail plus expérimental sur modèle murin a également montré l'association entre les forces de cisaillement prédites par MEF, les observations en IRM par DTI avec une baisse de fraction d'anisotropie (FA) et une augmentation de diffusivité moyenne (MD), et la survenue de lésions avec des lésions axonales diffuses retrouvées en histologie.¹³² Ceci montre l'intérêt de ces modèles pour la compréhension de la physiopathologie de ces malades exposés à des contraintes biomécaniques complexes en permettant d'exploiter ce chaînon manquant de manière simulée.

1.2.5. Description du circuit de Papez

Le circuit de Papez est un circuit neuronal qui fait partie du système limbique. Il a d'abord été décrit par James Papez en 1937 avec une suspicion forte de jouer un rôle de contrôle cognitif sur l'expression émotionnelle. Cependant, au fur et à mesure des décennies, les études réalisées ont rapporté un rôle plus important de ce circuit dans les fonctions mémorielles, en particulier pour la mémoire spatiale et épisodique.^{133–139} Le circuit de Papez est décrit actuellement comme comprenant plusieurs structures cérébrales et faisceaux nerveux : L'hippocampe, le tractus mamillo-thalamique, le noyau antérieur du thalamus, le tractus thalamo-cingulaire, le cingulum, le fornix, le tractus cingulo-hippocampique et la substance blanche et le cortex entorhinal (figure 16).

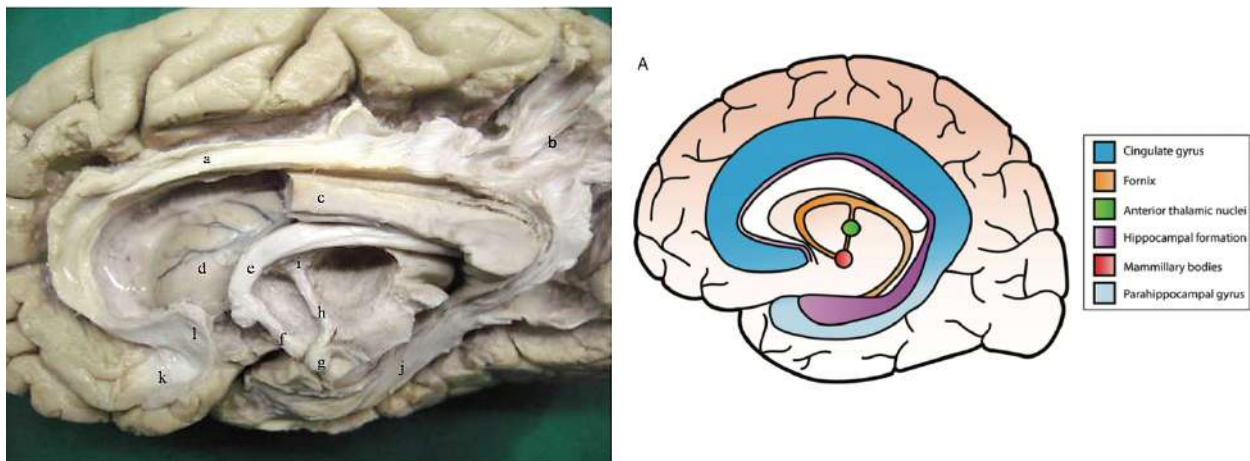


Figure 20 – Illustration du circuit de Papez. (A gauche) Photographie du cingulum et des structures environnantes après que la moitié antérieure du corps calleux ait été disséquée et enlevée : a, cingulum; b, fibres du cingulum entrante dans le cortex rétrospécial; c, corps calleux; d, tête du noyau caudé; e, corps du fornix; f, colonnes du fornix; g, corps mamillaires; h, tractus mamillo-thalamiques; i, noyau antérieur du thalamus; j, radiation du cingulo-hippocampiques; k, gyrus paraolfactif; l, gyrus paraterminal. (A droite) Schéma récapitulatif des principales structures du circuit de Papez. (D'après Escobar et coll.¹⁴⁰)

Il est important de noter qu'il existe quelques variations anatomiques inspirées d'études de traçage axonal.¹⁴¹ Certains auteurs prennent ainsi en considération les interdépendances qui existent entre le noyau antérieur du thalamus et le cortex cingulaire postérieur ou rétrospécial.^{142–145} Cependant, les études qui prouvent un rôle fonctionnel de ces structures dans le circuit de Papez restent très controversées,^{146–148} avec une exploration peu fiable en imagerie et en tractographie du fait d'un taux particulièrement élevée de fibres croisées dans ces zones d'intérêt qui rend cette technique peu précise.¹⁴⁹ Bien que les études antérieures de neuro-imagerie des fonctions cérébrales supérieures telles que la mémoire et la cognition aient traditionnellement mis l'accent sur l'identification des régions corticales d'intérêt, les faisceaux de la substance blanche sont tout aussi importants que les régions corticales pour ces fonctions. En effet, les lésions des faisceaux de substance blanche peuvent produire des symptômes similaires à ceux observés à la suite de lésions corticales.¹⁵⁰

D'un point de vue fonctionnel, il est admis actuellement que les informations qui font l'objet d'une mémorisation circulent dans un premier temps dans certaines régions du cerveau sous forme de mémoire à court terme avant d'être transférées et consolidées pour un stockage à long terme dans le cortex. Les réseaux hippocampiques sont impliqués dans ce stockage temporaire de la mémoire.¹⁵¹⁻¹⁵³ L'hippocampe est ainsi historiquement reconnue pour avoir une implication forte dans les processus de mémorisation. Pour autant, les lésions extra-hippocampiques et causées à différents composants du circuit de Papez peuvent entraîner une amnésie antérograde dans laquelle les patients n'ont pas la capacité de former de nouveaux souvenirs épisodiques.¹⁵⁴ Cela a été mis en évidence par plusieurs travaux expérimentaux sur modèles expérimentaux où le traumatisme expérimental entraînait des troubles de la mémoire en l'absence de mort cellulaire de l'hippocampe. Les auteurs suggéraient que les troubles de la mémoire pouvaient être dus non seulement à la mort cellulaire, mais aussi à une perturbation du fonctionnement neuronal normal, en particulier sur les afférences allant à l'hippocampe, dont celle du circuit de Papez.^{155,156}

Il existe cependant que peu d'études sur les atteintes extra-hippocampiques et/ou liées au circuit de Papez, avec le plus souvent des études de cas dans des pathologies variées. Par exemple, une étude de cas très récente rapporte des lésions dans le circuit de Papez d'un patient présentant une lésion cérébrale anoxo-ischémique après un arrêt cardiaque. En utilisant la tractographie à partir de DTI, les auteurs observent une discontinuité dans le fornix dans les deux hémisphères, un amincissement du tractus thalamo-cingulaire dans l'hémisphère droit et une absence de reconstruction dans l'hémisphère gauche. Les lésions de ces faisceaux dans le circuit de Papez ont été associées à de graves troubles de la mémoire chez ce patient.¹³³ Une autre étude traitant de sujets ayant survécu à un arrêt cardiaque rapportait un faible volume de matière grise sur plusieurs régions du cerveau. Cette atrophie était observée dans le cortex rétrosplénial et le cortex cingulaire antérieur ventromédial, et significativement corrélée avec les déficits dans des scores cliniques de mémorisation.¹⁵⁷ Il existe également quelques études qui rapportent des déficits d'apprentissage et de mémoire consécutifs à des hémorragies méningées avec des lésions du circuit de Papez au niveau du fornix.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Ces observations ont également été retrouvées chez les patients schizophrènes atteints de troubles de la mémoire,¹⁶¹ ainsi que chez des patients atteints d'épilepsie temporale interne¹⁶² ou de sclérose en plaque.¹⁶³

De la même manière, des travaux rapportent le rôle prépondérant que pourrait avoir le noyau thalamique antérieur dans les fonctions cognitives liées à la mémoire. En effet, un travail sur les démences fronto-temporales montre que l'atrophie du thalamus antérieur et de l'hippocampe est associée à une perte d'afférences thalamiques antérieures vers le cortex cingulaire postérieur et est probablement à l'origine de l'atrophie cingulaire postérieure observée, contribuant à augmenter les déficits de mémoire et de récupération sémantique dans ces syndromes.¹⁶⁴ Ces observations ont également été reproduites dans une étude sur la maladie d'Alzheimer¹⁶⁵ confirmant les observations antérieures où les changements

thalamiques peuvent avoir un impact supplémentaire sur la mémoire épisodique, même lorsque les hippocampes sont grossièrement affectés par la pathologie neurodégénérative.¹⁶⁶

Nous avons vu lors du chapitre précédent, que les troubles de la mémoire sont l'une des déficiences cognitives les plus courantes après un TC.¹⁶⁷⁻¹⁷² Il s'agit souvent de la première fonction cognitive à être notablement altérée et l'une des dernières à être récupérée au cours du processus de réhabilitation, quand le handicap n'est pas définitif.¹⁷³ Il existe cependant peu de données sur les patients TC et la physiopathologie sous-jacente de ces déficiences persistantes reste mal comprise.¹⁷⁴ Un travail récent sur les patients TC montre des résultats préliminaires où l'atteinte de la substance blanche du fornix quantifiée en DTI était corrélée avec l'apprentissage et la mémoire associative dans les groupes de patients et de contrôles. D'autres travaux rapportent également que l'apprentissage et la mémoire sont altérés en cas d'encéphalite chronique traumatique lorsque les patients rentrent dans une phase prodromique de la démence.¹⁷² De plus, comme vu précédemment lors de la présentation des méthodes en éléments finis, beaucoup de travaux rapportent une transmission des contraintes et des forces de cisaillement essentiellement dans la partie centrale du cerveau, en particulier au niveau du corps calleux, de la substance blanche profonde et du tronc cérébral.^{117,120,122,124,125} On observe que le circuit de Papez situé dans la profondeur de la substance blanche est particulièrement exposé à ces contraintes axiales.¹⁷⁵

Tous ces arguments nous ont poussé à définir le circuit de Papez comme une zone d'intérêt importante dans l'étude des TC avec une évaluation possible de la mémoire par un entretien neuropsychologique que nous détaillerons dans les parties suivantes de ce manuscrit.

1.3. Les techniques d'évaluation en imagerie

1.3.1. Réalisation des examens en phase aiguë

Dans la phase aiguë d'un TC, le transport et le scanner de ce type de patient posent des problèmes logistiques majeurs. Le transport et la réalisation d'une imagerie sont rendus difficiles par la nécessité de contrôler un éventuel épisode d'hypertension intracrânienne. De plus, le transport lui-même peut comporter des risques.¹⁷⁶ Par exemple, le transport intrahospitalier de patients gravement malades augmente le risque d'événements indésirables, comme l'hyperventilation ou l'hypotension par inadvertance, avec des possibilités techniques limitées pour intervenir en cas de problèmes, ce qui grève le pronostic des patients.¹⁷⁷ L'installation d'un patient critique sur une machine IRM prend du temps et nécessite un entraînement de la part des équipes afin de fonctionner avec des moyens de surveillance sûrs et magnéto-compatibles sans incidents. La réalisation des séquences d'intérêt est également significativement plus long par rapport à un scanner conventionnel, ce qui augmente la période d'exposition à un événement potentiellement délétère pour le patient. Cette technique est également exposée à des artefacts de mouvement, qui entraînent une perte de signal, et qui peuvent rendre le résultat IRM complètement ininterprétable avec une rentabilité nulle de l'examen réalisé. La correction des artefacts de mouvement est complexe et potentiellement réalisable à l'aide de diverses méthodes qui sont difficilement applicables en pratique clinique de routine.¹⁷⁸ Comme les patients souffrant de TC peuvent avoir été opérés, tout matériel chirurgical tel que les clips en titane, les matériaux de fixation et les agrafes chirurgicales peuvent provoquer une perte de signal qui affecteront l'interprétabilité de l'imagerie IRM.¹⁷⁹ Toutes ces limites expliquent que certaines équipes restent réticentes à la réalisation d'une imagerie IRM en phase aiguë, et la réservent à des situations où l'évolution du patient est péjorative, ou que l'examen clinique est discordant avec l'imagerie par tomodensitométrie cérébrale.

Comme nous l'avons montré précédemment, les lésions liées à un TC sont hautement susceptibles d'évoluer dans le temps. Il est donc important de déterminer quand effectuer un examen IRM après un TC. Le DTI peut être ainsi plus difficile à interpréter du fait des grandes contusions avec une perte de substance qui perturbent grandement l'appréciation du parenchyme sous-jacent.¹⁸⁰ De la même manière, dans la phase subaiguë, la persistance d'un œdème péri-lésionnel cytotoxique ou vasogénique - qui est par ailleurs réversible - potentiellement en rapport avec des lésions secondaires peuvent très largement influencer sur les résultats des séquences en DTI. On estime ainsi qu'une IRM comprenant des séquences en DTI sont réalisables et interprétables en phase subaiguë avec une bonne robustesse trois semaines après un TCG.¹⁷⁹

1.3.2. Volumétrie et IRM anatomique

La première description des phénomènes neurodégénératifs liés à la pathologie du TC remonte aux débuts de l'IRM, il y a plus de 30 ans.¹⁸¹ Les méthodes d'appréciation de la volumétrie se faisait soit par des outils de contourage manuel soit par reconstruction de régions d'intérêts limitées du fait du caractère chronophage de ces méthodes ou du manque de robustesse lorsqu'elles étaient automatisées. Ces premières études ont signalé très précocement l'existence de processus neurodégénératifs importants au dépend du corps calleux et du fornix.^{181,182} (Figure 21)

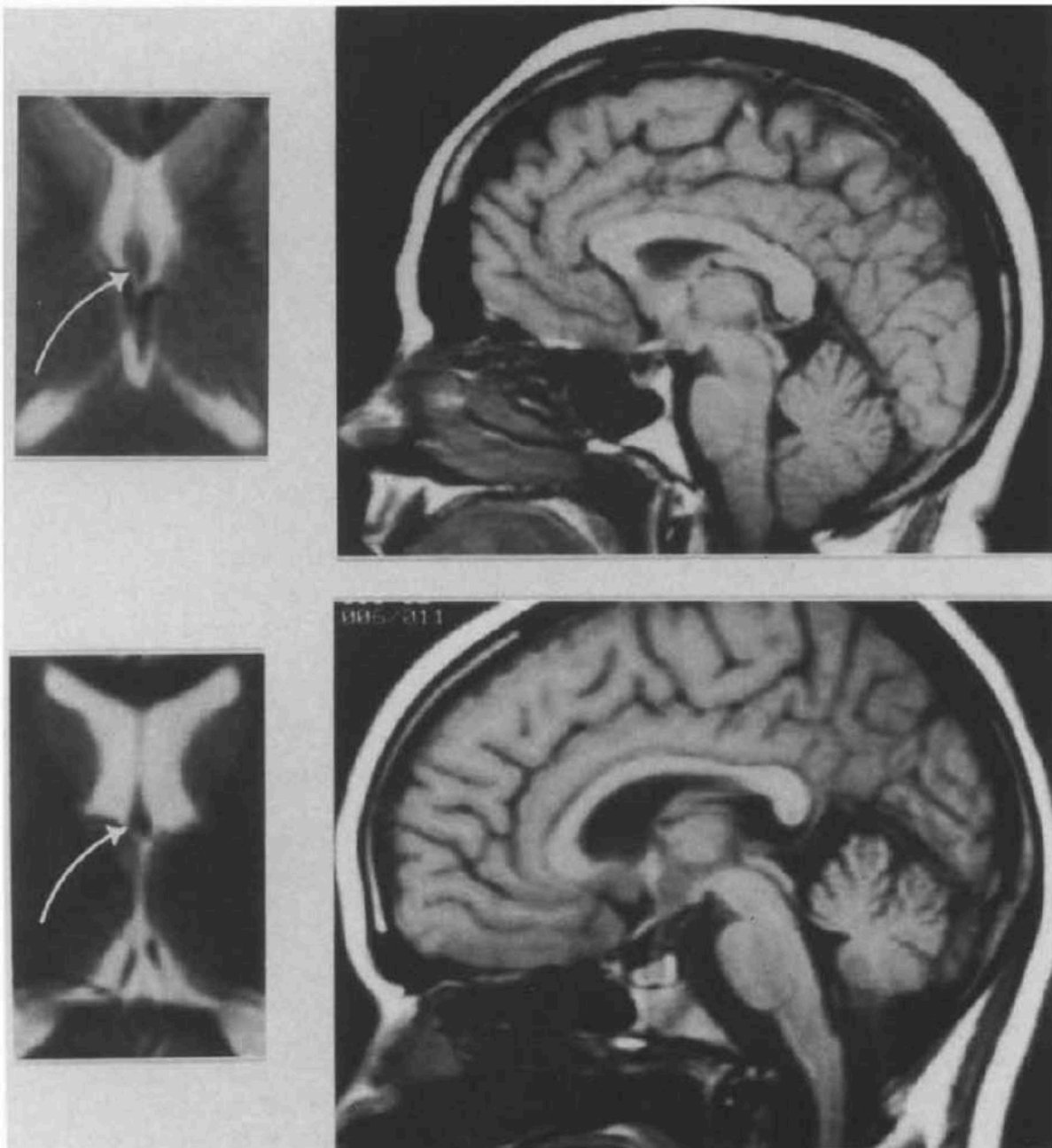


Figure 21 - Étude sur le ratio entre l'aire de la colonne du fornix et la distance interventriculaire. Étude princeps ayant montré une atrophie cérébrale chez une trentaine de patients avec le ratio FBR (« fornix to brain ratio »). (D'après Gale et coll.¹⁸¹)

Ces dernières années, plusieurs méthodes automatisées pour mesurer le changement volumétrique du cerveau au fil du temps ont été validées. Ces techniques présentent un réel avantage pour permettre d'étudier plus précisément et de manière systématique quelles parties du cerveau pourrait être touchées lorsqu'une maladie neurodégénérative est suspectée. Ce type de méthode maintenant très largement utilisée, se révèle être rapide, robuste et reproductible.¹⁸³ On peut les classer en trois grands modèles fondamentaux :

- La morphométrie basée sur le voxel (VBM) : Divers logiciels peuvent effectuer une morphométrie automatisée basée sur les voxels à partir d'IRM. Pour normaliser les différences structurelles en trois dimensions, l'implémentation commence par une étape de normalisation du cerveau du patient par recalage sur un atlas cérébral générique (« template »). Après normalisation, les images sont segmentées selon les trois principaux types de tissus cérébraux : la substance grise, la substance blanche et LCR. Enfin, le logiciel calcule les concentrations de chaque type de matière dans chaque voxel et effectue des analyses statistiques pour identifier des différences structurelles entre les populations d'intérêt.¹⁸⁴ (Figure 22)

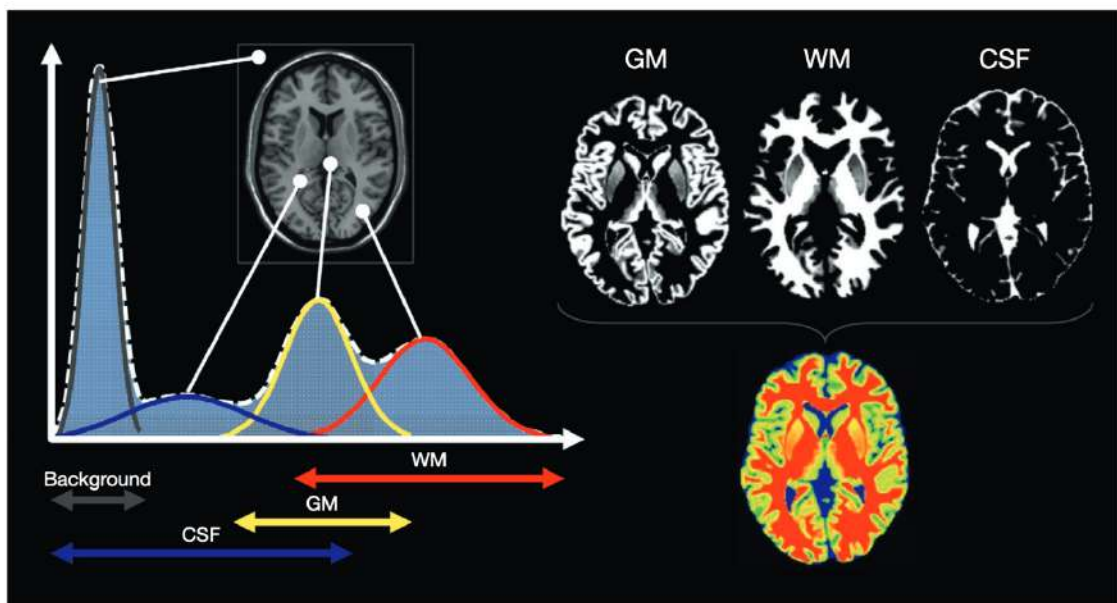
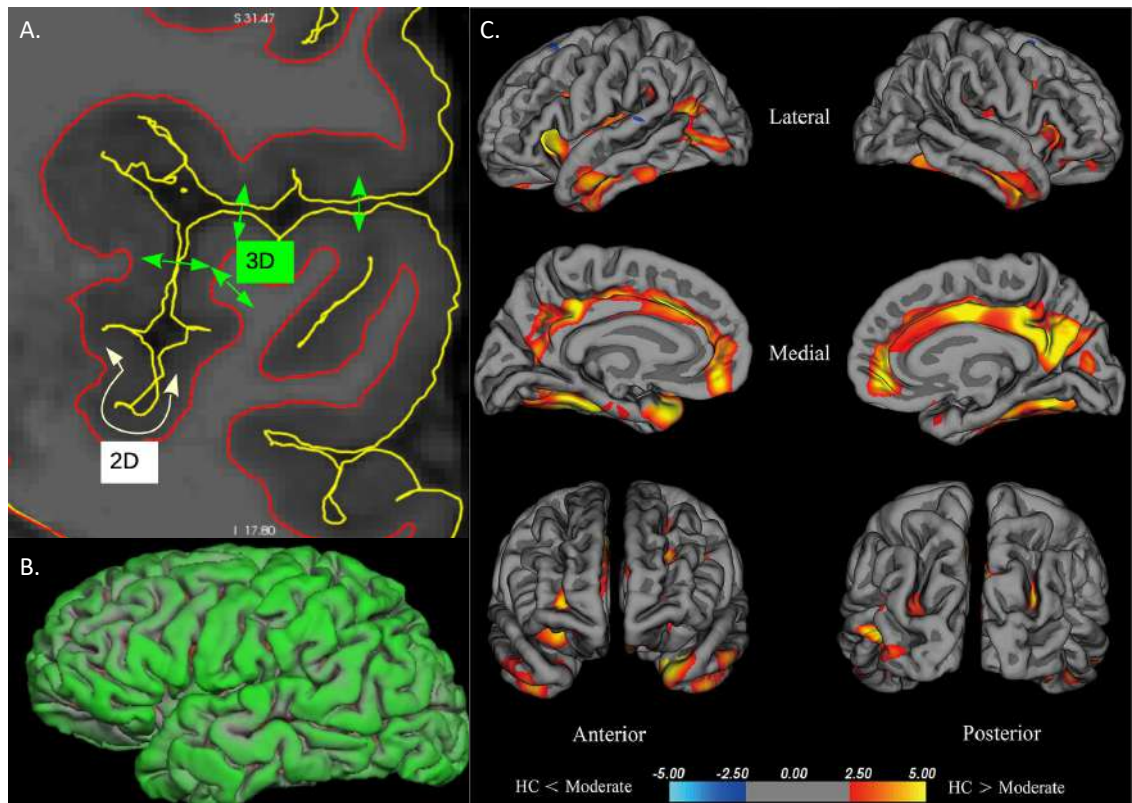


Figure 22 – Illustration théorique de la méthode de morphométrie basée sur le voxel. En fonction de l'intensité de signal de chaque voxel, les images sont segmentées en substance grise (GM), substance blanche (WM) et LCR (CSF) qui sont ensuite comparés statistiquement entre les populations.

- La morphométrie basée sur la surface (SBM) : l'originalité de cette méthode est d'extraire et d'analyser des modèles géométriques du cerveau humain à partir d'images IRM. La principale caractéristique à extraire est la surface corticale du cerveau à partir de la limite cérébrale externe. Ensuite, on procède à l'extraction des surfaces entre la substance blanche et la substance grise et entre la substance grise et

le LCR. À partir des modèles géométriques obtenus, nous pouvons estimer l'épaisseur corticale locale et les volumes de tissus de la matière grise et de la matière blanche. Le logiciel open source FreeSurfer est l'outil le plus courant pour la morphométrie basée sur les surfaces.¹⁸⁵ (Figure 23)

Figure 23 – Illustration théorique de la méthode de morphométrie basée sur la surface. (A) délimitation des limites extérieures corticales (ligne jaune) et entre la substance grise et



blanche (ligne rouge) ; (B) Reconstruction en 3D à partir du maillage (« mesh ») produit depuis les limites extérieures corticales ; (C) Illustration d'un travail sur l'épaisseur corticale entre des patients contrôles (« HC ») et des patients atteints de maladie de Parkinson (« Moderate »). (D'après Gao et coll.¹⁸⁶)

- La morphométrie basée sur le tenseur (TBM): Comme la VBM, la TBM nécessite également un atlas cérébral générique, mais au lieu d'analyser des segmentations des tissus on analyse ici les champs de déformations. Un algorithme de recalage modifie les images IRM spécifiques au sujet pour qu'elles correspondent au modèle et détermine la déformation nécessaire pour aligner les images du sujet avec les témoins.

Le gradient de ces déformations caractérise les changements de volume dans la population étudiée comparé entre les populations.¹⁸⁷ (Figure 24)

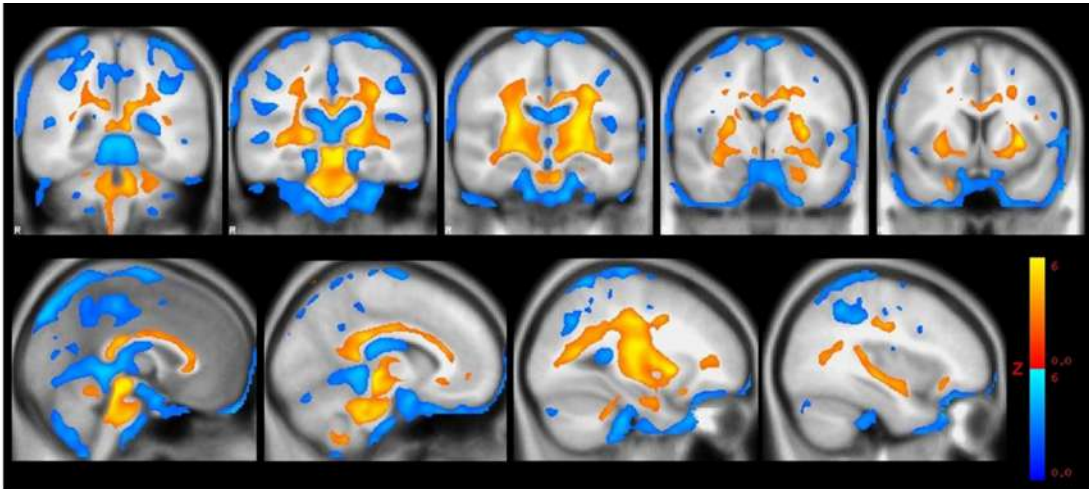


Figure 24 – Illustration de la méthode de morphométrie basée sur le tenseur de déformation. En couleur on visualiser les régions de changements significatifs de volume chez les patients TC entre 8 semaines et 12 mois après le traumatisme, par rapport aux témoins. La réduction longitudinale du volume est codée en rouge/jaune, l'expansion du volume est codée en bleu. Les résultats sont superposés au modèle standard MNI à but d'illustration. (D'après Sidaros et coll.¹⁸⁷)

Cependant, il est important de noter que les distorsions dans la forme et l'intensité des voxels du cerveau causées par des lésions focales et diffuses en cas de TCG entraînent souvent l'échec du processus de traitement et de segmentation des tissus. Ainsi, la plupart des études portent sur des TC légers et modérés en raison de ce problème technique, qui nécessite souvent une intervention manuelle longue et fastidieuse pour délimiter les volumes de régions cérébrales.¹⁸⁸

1.3.3. IRM de Diffusion et DTI

Les techniques classiques d'IRM anatomique fournissent une valeur scalaire unique pour chaque pixel de l'image (ou, en 3D, chaque voxel), ce qui donne une image composée d'intensités en échelle de gris qui indiquent la propriété du tissu à laquelle la séquence d'imagerie est sensibilisée. Ainsi, par exemple, sur les images pondérées en T1, les liquides apparaîtront sombres, tandis que sur les images pondérées en T2, les liquides apparaîtront clairs. Cependant, ces images conventionnelles ne sont pas intrinsèquement sensibles à l'architecture micro-structurale du tissu et les mesures dérivées ne tiennent pas compte de l'orientation du tissu. La séquence IRM DTI permet de détecter les changements microstructuraux plus précisément que les autres techniques d'imagerie (Figure 25)

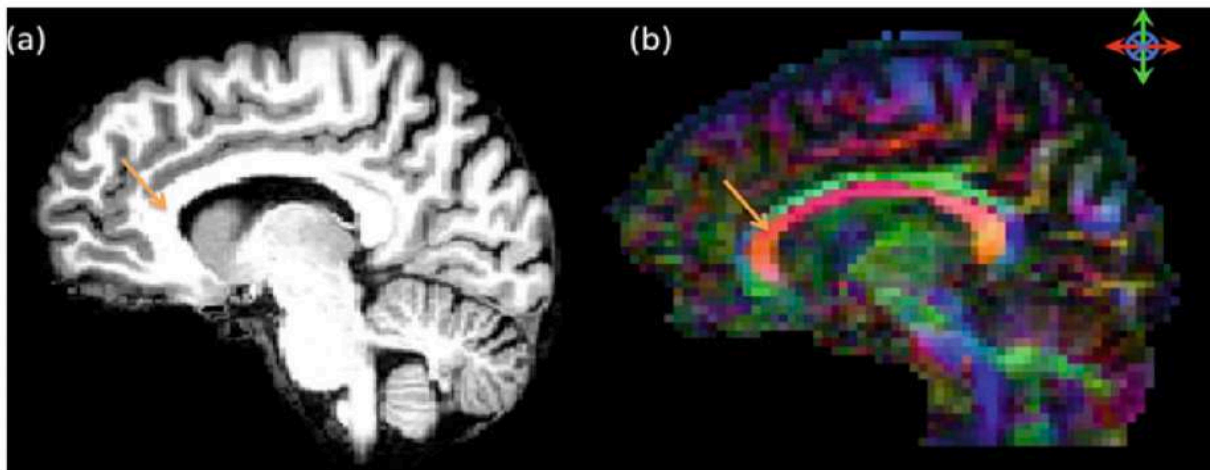


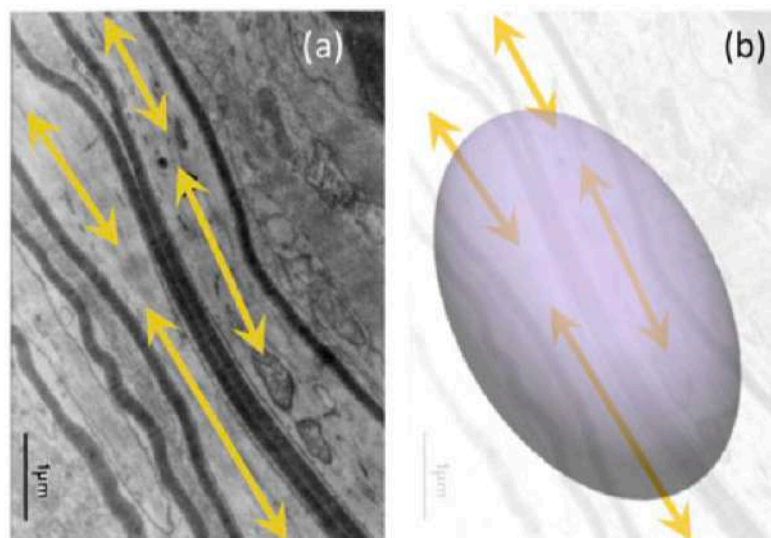
Figure 25 – IRM obtenue par la séquence conventionnelle T1 (a) et en DTI avec cartographie colorimétrique (b).

1.3.3.2. Principe de base de fonctionnement

Afin de mieux appréhender le principe de base du DTI, il convient de rappeler les définitions de milieu dit « *isotrope* » et « *anisotrope* ». Pour figurer cela, voici deux exemples. Dans un environnement homogène (comme dans un verre d'eau) où il n'existerait pas d'obstacles au chemin que pourrait emprunter les molécules qui le composent, celles-ci se bousculent alors en raison du mouvement thermique et se dispersent de manière uniforme en parcourant une distance égale dans toutes les directions. C'est ce qu'on appelle la diffusion « *isotrope* ». Cependant, si les molécules rencontrent des obstructions orientées de manière cohérente, elles ne se disperseront plus de manière égale dans toutes les directions, la diffusion sera orientée et dite alors « *anisotrope* ».

L'IRM pondérée par DTI mesure ainsi le déplacement des molécules d'eau dans un voxel sur quelques millisecondes. En mesurant le degré et la direction de la diffusion on peut déduire la structure de l'environnement local des molécules. La résultante de l'exemple précédent est donc la suivante en application clinique sur le cerveau humain : si les molécules d'eau sont libres de se déplacer sans contrainte, comme dans le liquide cébrospinal, le signal IRM mesuré sera approximativement le même dans toutes les directions, c'est-à-dire isotrope. Cependant, si les molécules interagissent avec une frontière, et si ces limites sont orientées de manière cohérente, comme par exemple dans un tract de matière blanche, le signal mesuré sera également affecté différemment selon l'orientation des gradients de diffusion par rapport à l'orientation du tissu et donc anisotrope. (Figure 26)

Figure 26 – Représentation schématique illustrant la relation entre le tenseur de diffusion et



l'architecture axonale. (a) Les structures organisées de manière cohérente telles que les axones donnent lieu à une diffusion anisotrope. (b) L'anisotropie peut être caractérisée à l'aide du tenseur de diffusion, qui peut être représenté géométriquement comme un ellipsoïde tridimensionnel. L'axe le plus long de l'ellipsoïde représente la direction principale de la diffusion et est supposé refléter les orientations axonales sous-jacentes représentées par les flèches jaunes. (D'après Hecke et coll.¹⁷⁹)

Ainsi, la mesure de DTI en chaque voxel peut être décomposé mathématiquement en vecteurs propres représentant la direction de la diffusion, et en valeurs propres représentant l'ampleur de la diffusion. Dans la représentation géométrique standard, l'étirement de l'ellipsoïde caractérise l'axe et le degré d'anisotropie de la diffusion. L'axe le plus long est représenté selon une direction de diffusion maximale, où la diffusivité axiale (AD) est calculée (parfois appelée diffusivité longitudinale ou parallèle). Cet axe est également utilisé pour calculer la carte colorimétrique directionnelle (DEC) selon les directions principales de diffusion. La diffusivité radiale (RD) (parfois appelée diffusivité transversale ou perpendiculaire) est également calculée sur le vecteur perpendiculaire à cet axe. La MD est quant à elle calculée selon la mesure de la diffusivité globale dans un voxel particulier, indépendamment de la direction, comme la moyenne des valeurs propres précédemment calculées. Le degré d'anisotropie peut être représenté par l'anisotropie fractionnelle (FA), une mesure scalaire, sans unité, comprise entre 0 (isotropique - gris le plus foncé sur une carte FA standard) et 1 (anisotropique - gris le plus clair sur une carte FA standard) (Figure 27).

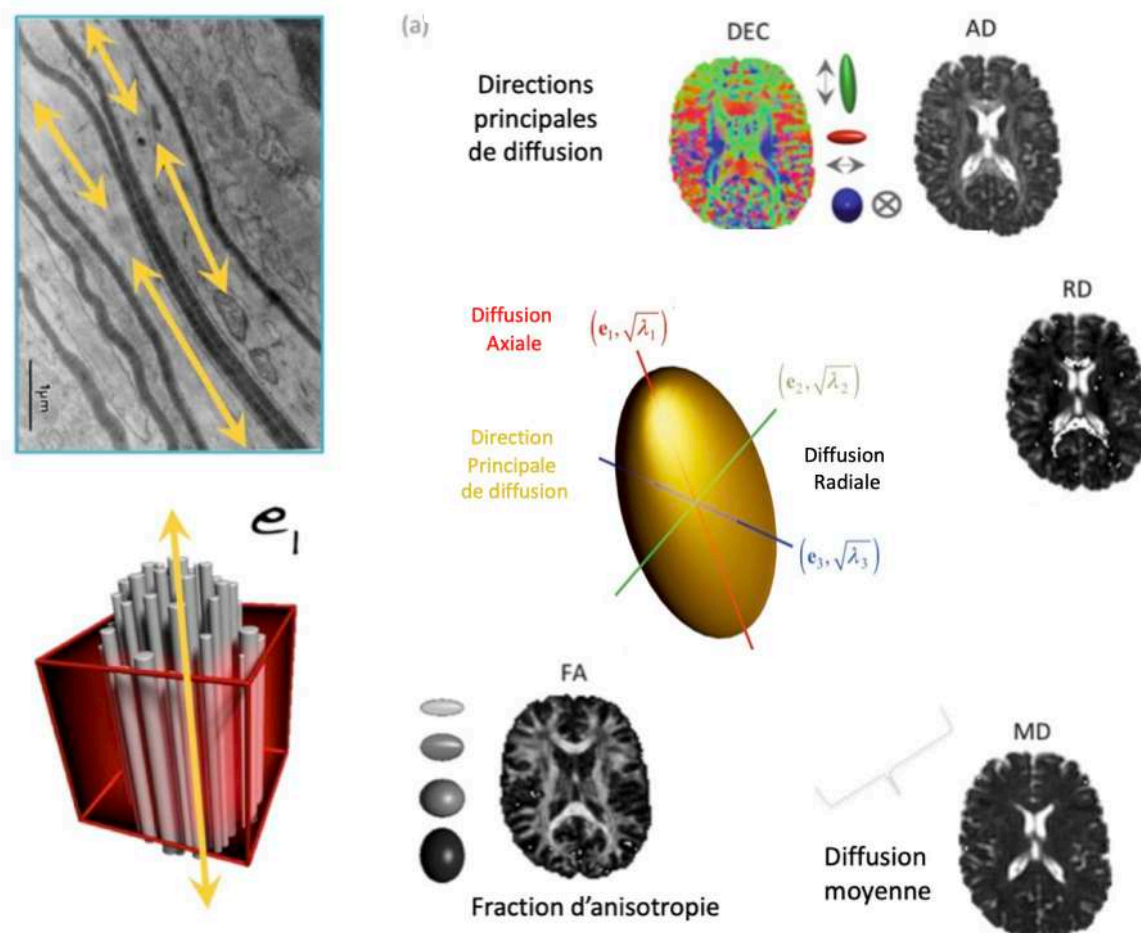


Figure 27 – Représentation géométrique du tenseur de diffusion et des cartes de paramètres DTI dérivées. (D'après Hecke et coll.¹⁷⁹)

1.3.3.4. Les différentes stratégies d'analyse des tenseurs de diffusion

De manière très schématisques, on peut organiser les différentes stratégies d'analyse de DTI en trois classes principales :

1. Les techniques qui peuvent être utilisées pour évaluer l'ensemble de la structure ou de l'organe (par exemple, le cerveau) en tant qu'entité unique,
2. Les techniques qui évaluent une région spécifique (Region Of Interest (ROI)) (par exemple, un faisceau de fibre de matière blanche spécifique ou une région anatomique bien définie),
3. Les techniques qui évaluent des voxels de manière individuelle et, à partir de là, déduisent des altérations locales des mesures en DTI (Voxel Based Analysis (VBA))

Ces différentes techniques fournissent des informations différentes et sont fortement influencées par les hypothèses sous-jacentes et leur mise en œuvre méthodologique. Il est souvent utile de combiner le tenseur avec d'autres modalités d'imagerie et avec des mesures fonctionnelles et cliniques par lesquelles on pourra obtenir d'autres informations.¹⁷⁹ (Figure 28)

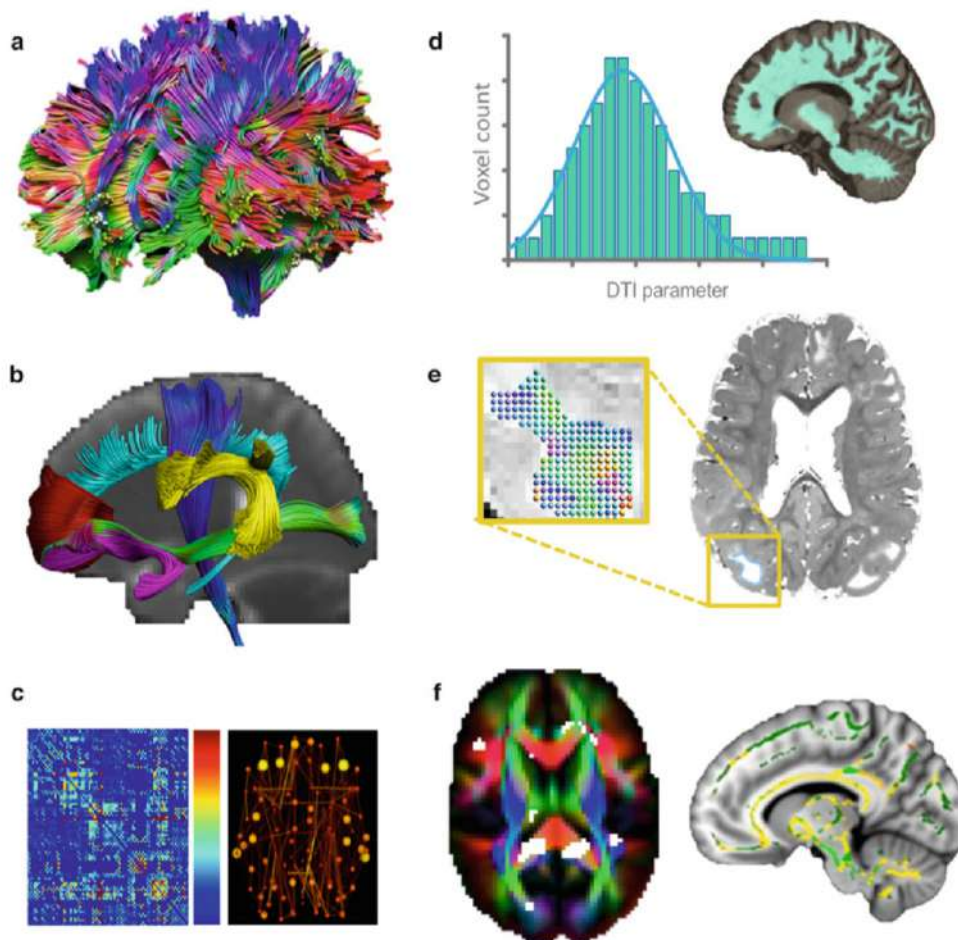


Figure 28 – Méthodes d'analyse en tenseur de diffusion : (a) tractographie du cerveau entier, (b) tractographie régionale, (c) modèles de connectivité basés sur des graphes, (d) analyse histogrammatique des mesures en tenseur, (e) analyse de région d'intérêt, et (f) analyse basée sur des voxels. (D'après Hecke et coll.¹⁷⁹)

Les mesures obtenues par DTI dépendent de nombreux facteurs comme : la force du champ magnétique de l'appareil d'IRM, le degré de pondération en diffusion de la séquence (facteur b), le nombre de directions de gradients magnétiques ou encore la méthode utilisée pour corriger les courants de Foucault propre à chaque machine d'IRM. Les méthodes de pré- et de post-traitements ont donc un intérêt majeur dans l'interprétation des données et seront détaillées plus tard dans le manuscrit.

Pour conclure, voici un panorama rapide des avantages et inconvénients de chaque techniques (figure 29) :

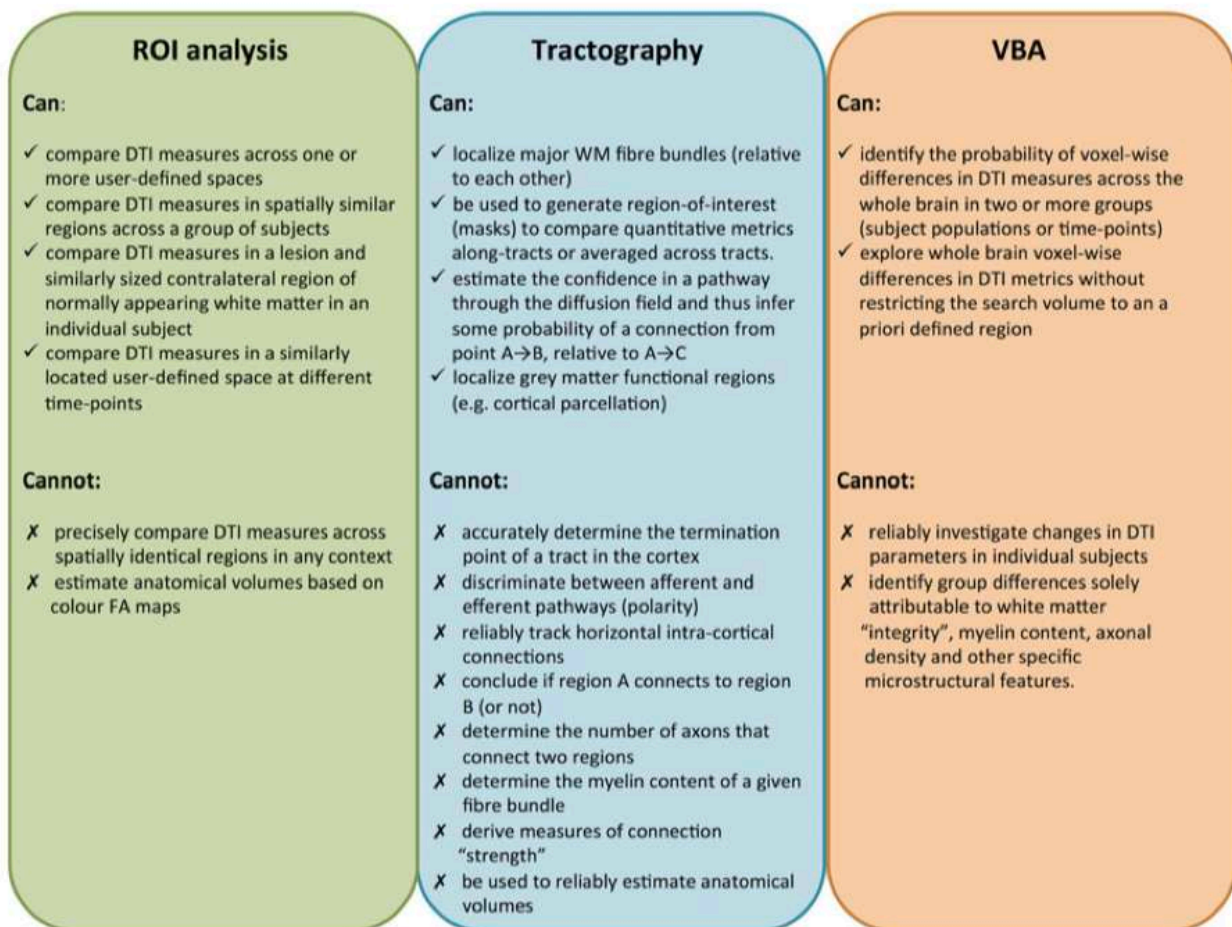


Figure 29 – Avantages et inconvénients des approches par régions d'intérêts, tractographie et d'analyse par voxels. (D'après Hecke et coll.¹⁷⁹)

1.3.3.5. Interprétation des données en tenseur de diffusion

L'interprétation de variations des mesures obtenues par DTI est particulièrement difficile. En effet, même s'il est avéré que les mesures en DTI peuvent être altérées par des changements dans l'intégrité microstructurale des fibres neuronales, elle ne constitue qu'une mesure indirecte, et peut être influencée par un autre phénomène physiopathologique ou même par un biais méthodologique dans l'acquisition ou le traitement de la séquence en tenseur. Ce manque de robustesse est par ailleurs particulièrement prononcé pour les méthodes de tractographie.¹⁸⁹

Néanmoins et sous réserve d'une analyse rigoureuse, le DTI reste un outil valide pour explorer les pathologies de manière non invasive. Lorsqu'elle est associée à d'autres éléments, elle peut apporter des informations complémentaires précieuses sur les mécanismes physiopathologiques, les effets potentiels des traitements médico-chirurgicaux et la compréhension de certains mécanismes de la biologie neuronale. Voici les principales interprétations en rapport avec les variations potentielles de FA, MD, AD ou RD :

En ce qui concerne la FA, la cohérence directionnelle de la diffusion de l'eau dans les tissus et est généralement interprétée comme un marqueur de l'intégrité de la substance blanche. En effet, les études histopathologiques ont montré une réduction de FA associée aux processus neurodégénératifs¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ et les études sur le développement ont reporté une augmentation de FA au cours de la petite enfance, de l'enfance et de l'adolescence,¹⁹⁵⁻¹⁹⁹ tandis que le QI ou l'amélioration des performances dans des domaines cognitifs particuliers sont souvent corrélés à une augmentation de FA.^{200,201} La FA est influencée par le degré de myélinisation, la perméabilité relative des membranes à l'eau, la structure interne des axones et la teneur en eau des tissus, tous ces facteurs contribuant à l'anisotropie des tissus.²⁰² Le degré d'anisotropie est souvent plus fortement corrélé avec le nombre et la densité des axones²⁰³ et peut également renseigner sur le degré de myélinisation. Cependant, comme le nombre d'axones et la myélinisation sont fortement corrélés, il est impossible de les différencier lors de l'interprétation des changements de FA. Pour cette raison, la FA ne doit pas seulement être assimilé à un indice de myélinisation ou de détérioration de la myéline. Il existe également de grandes différences régionales qui ont été observées dans les mesures FA de la substance blanche. Ces différences suivent un modèle assez constant de FA élevé au cœur des faisceaux de fibres et de FA plus faible à la périphérie,²⁰⁴ bien qu'il y ait des exceptions notables. Par exemple, dans les régions où les faisceaux de fibres se croisent la FA est faible puisque l'estimation de l'anisotropie devient mathématiquement difficile. L'anisotropie régionale peut aussi être expliquée par le développement physiologique mais aussi en fonction du type de faisceau de substance blanche.¹⁹⁷ Par exemple, le faisceau longitudinal supérieur mûrit à un stade de développement plus tardif que les autres faisceaux de fibres de la substance blanche, mais il existe aussi un gradient antéro-postérieur de décroissance de FA une fois arrivé à l'âge adulte.²⁰⁵

En ce qui concerne la MD, Rappelons qu'il s'agit d'une mesure de la diffusivité globale dans un voxel particulier, quelle que soit la direction. Elle est ainsi plus élevée dans les zones où l'eau diffuse le plus librement, comme dans les ventricules, et plus faible dans les zones de grande complexité tissulaire qui pourraient gêner la diffusion, comme dans la matière grise. Dans le cerveau adulte, la teneur en eau de la substance blanche est inférieure à celle de la substance grise (65 % contre 85 %), Cependant, les valeurs de MD des deux tissus sont pratiquement identiques.^{206,207} La substance blanche est en effet moins restrictive pour la diffusion de l'eau que la substance grise, ce qui peut être expliqué par le fait que la diffusion de l'eau parallèle aux axones est relativement peu restrictive par rapport à la diffusion perpendiculaire aux axones ou dans la substance grise. Dans le cerveau immature, la MD de la matière blanche est presque deux fois supérieure à celle du cerveau entièrement myélinisé, en raison des grands espaces extracellulaires présents dans la matière blanche non myélinisée.²⁰⁸ Au cours de la maturation du cerveau, les structures telles que les membranes cellulaires et axonales deviennent plus denses et la mobilité des molécules d'eau est de plus en plus restreinte. Au fur et à mesure que la matière blanche se développe, les modifications de la diffusion de l'eau perpendiculairement aux fibres de la matière blanche peuvent indiquer des changements dus à la pré-myélinisation (modification de la largeur axonale) et à la myélinisation.²⁰⁹ Les différences de teneur en eau pourraient également affecter le contraste entre la matière blanche et la matière grise dans le cerveau pédiatrique.^{210,211} Par conséquent, comme pour FA, il est important de tenir compte de l'âge de la population étudiée lors de l'interprétation des changements de MD.

En ce qui concerne la l'AD et la RD, rappelons que l'AD matérialise la diffusivité le long de l'axe principal de l'ellipsoïde de diffusion, tandis que la diffusivité radiale, exprime la quantité de diffusivité perpendiculaire à la direction principale de diffusion. Certaines études ont associé l'AD et la RD à des caractéristiques microstructurelles spécifiques. Par exemple, l'AD est associée aux lésions axonales, tandis que la RD est associée à la densité axonale, à l'intégrité de la myéline, au diamètre axonal et à la cohérence des fibres.²¹²

Cependant, il est important de souligner que la direction de diffusion associée à l'AD n'est pas toujours préservée dans les tissus en souffrance et n'est pas toujours cohérente avec l'architecture tissulaire sous-jacente attendue.²¹³ Par conséquent, il est difficile d'interpréter les changements des diffusivités axiale et radiale en termes de propriétés biophysiques sous-jacentes, telles que la myéline et la densité axonale, à moins que cela ne soit accompagné d'une étude approfondie de leurs propriétés géométriques sous-jacentes.²¹⁴

Pour finir, l'absence de normalisation actuelle des protocoles d'acquisition et du traitement post-acquisition peut brouiller considérablement les comparaisons entre les différentes études et nécessite une normalisation des séquences DTI propres à chaque machine IRM avec la nécessité d'acquérir des sujets contrôles afin de pouvoir comparer les résultats entre différentes machines en cas d'analyse multicentrique.¹⁷⁹

1.3.3.6. Domaines d'applications en médecine

Les principales applications du DTI sont l'évaluation de la microstructure des tissus cérébraux et la segmentation des faisceaux de fibres de la matière blanche par tractographie. Il existe plusieurs applications plus ou moins courantes en pratique clinique qui se traduisent par la prise en charge d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu, pour différencier l'œdème vasogénique de l'œdème cytotoxique, pour caractériser les lésions intracrâniennes, ainsi que pour mieux préparer l'exérèse d'une lésion avant une chirurgie programmée.²¹⁵ Cependant, l'utilisation prédominante de cet outil reste la recherche où elle a été appliquée pour étudier, le plus souvent, la microstructure de la substance blanche dans un large éventail de troubles neurologiques et psychiatriques.²¹⁶

1.3.3.7. État des lieux des connaissances sur le tenseur de diffusion chez les patients traumatisés crâniens.

Un certain nombre d'études ont porté sur la réalisation d'IRM comprenant un DTI sur des patients TC. Une étude de Newcombe et coll.²¹⁷ montre par exemple chez des sujets TC modéré à sévère avec une réalisation de l'IRM à 32 heures en moyenne après le traumatisme une diminution de la FA dans la substance blanche, attribuée principalement à une augmentation de la diffusivité radiale, du fait de l'œdème cérébral. Dans une étude menée par Rutgers et coll.¹⁸⁰ portant sur 21 patients souffrant d'un TC léger avec une IRM réalisée en moyenne 5,5 mois après la lésion, la substance blanche présentait également des valeurs de FA réduites chez près de 62 % de la population étudiée dans certaines régions. Une diminution supplémentaire de FA a été observée chez 23,6 % des patients dans le cingulum ou le corps calleux qui étaient les régions les plus atteintes. Kraus et coll.²¹⁸ ont réalisé une étude avec DTI chez des patients TC légers, modérés et sévères à distance du traumatisme. L'étude a porté sur un total de 20 patients souffrant d'un TC léger et de 17 patients souffrant d'un TC modérés/graves, ainsi que sur 18 témoins sains. Le DTI était réalisé au moins 6 mois après la lésion en utilisant à la fois l'analyse du cerveau entier et l'analyse des régions d'intérêt. Les résultats ont montré une augmentation de la diffusivité radiale et axiale chez les patients présentant un TC modéré et grave.

Récemment, Van der Eerden et le consortium Neuroimaging for Coma Emergence and Recovery (NICER)²¹⁹ ont publié les résultats d'une étude multicentrique portant sur les modifications du DTI chez les patients victimes d'un arrêt cardiaque et d'un TC, à l'aide de 19 zones d'intérêt prédéterminées. Ils ont constaté une diminution de la diffusivité axiale chez les patients ayant subi un arrêt cardiaque et une augmentation de la diffusivité radiale chez les patients ayant subi un TC grave. Chez les patients avec arrêt cardiaque, les anomalies sont principalement observées dans les hémisphères cérébraux. Chez les patients ayant eu un TC, les anomalies se situent à la fois dans les structures cérébrales centrales et dans les hémisphères cérébraux. Les auteurs font l'hypothèse que les modifications de la diffusivité axiale pourraient être liées à des lésions axonales primaires dues à la déplétion énergétique provoquée par l'ischémie chez les patients ayant eu un arrêt cardiaque. En revanche, l'augmentation de la diffusivité radiale chez les patients atteints de TC était selon les auteurs, liée à des lésions entraînant une démyélinisation et à un œdème cérébral. La diminution modérée de la diffusivité axiale suggère des dommages axonaux dus à un impact direct lors du traumatisme ou des changements ischémiques liés à un mécanisme secondaire causé par des lésions intracrâniennes. Cependant, comme montré précédemment, lier les changements des diffusivité axiale et radiale à des caractéristiques microstructurelles histologiques est difficile et peu robuste, en particulier dans le contexte de lésions tissulaires. Par conséquent, ces hypothèses pour les changements en DTI observés restent à confirmer.

Il existe également quelques travaux sur la pronostication des patients TC en utilisant le DTI. Une analyse menée par Perlberg et coll.²²⁰ étudiant la prédiction de l'issue à 1 an dans les TC graves ne montrait aucune différence en diffusion par ADC entre les groupes avec issue favorable et défavorable. Cependant, des résultats significatifs ont été observés pour les valeurs de FA entre ces deux groupes, avec une diminution de la valeur FA dans le groupe d'issue défavorable par rapport à celui ayant une issue favorable.

Tollard et coll.²²¹ ont réalisé également une étude avec DTI et spectroscopie par résonance magnétique (SRM) pour la prédiction du devenir neurologique dans les lésions cérébrales traumatiques graves. Quarante-trois patients souffrant d'un TC grave et 15 sujets témoins ont reçu une IRM avec des séquences DTI et SRM. L'imagerie était réalisée dans la phase subaiguë après le TC (24 ± 11 jours après le traumatisme). Le DTI était réalisé en utilisant une analyse symétrique des régions d'intérêt dans le mésencéphale gauche et droit, la substance blanche temporale et occipitale, le centrum semi-ovale antérieur et postérieur, et la partie pontique antérieure et postérieure. Ces régions ont été prédéterminées indépendamment de la présence de lésions morphologiques. Les résultats ont révélé des valeurs de FA significativement plus faibles dans ces régions chez les patients présentant une issue défavorable (GOS 1-3). Des valeurs de FA plus faibles ont également été observées dans la substance blanche temporale et le centrum semi-ovale chez les patients présentant une issue favorable (c'est-à-dire GOS 4-5) par rapport au groupe témoin. Les auteurs soulignent que ces régions cérébrales n'ont justement aucune valeur fonctionnelle sur la récupération de la conscience et expliquent que les patients aient un meilleur devenir. Dans cette étude, la SRM était acquise dans la région pontique postérieure. Il est intéressant de noter que l'utilisation du DTI et de la SRM séparément a montré une plus faible spécificité (85 % et 75 % respectivement) et sensibilité (79 % et 75 % respectivement) pour prédire une issue défavorable un an après la blessure, que la combinaison des deux techniques (97 % de spécificité et 86 % de sensibilité). Cela souligne la valeur ajoutée de la combinaison de la DTI avec d'autres modalités d'imagerie en clinique.

Dans une série de 105 patients restés comateux pendant au moins 7 jours après un TC, Galanaud et coll.²²² utilisent le DTI pour la prédiction de l'issue neurologique défavorable des patients TC. La courbe ROC de prédiction rapportait une performance de 0,84 (IC 95 % : 0,75-0,91). Le score DTI avait une sensibilité de 64% et une spécificité de 95% pour la prédiction d'une issue défavorable. L'évaluation de la substance blanche par DTI augmentait ainsi la précision de la prédiction de l'issue à long terme par rapport aux scores pronostiques cliniques et radiographiques existants.

Pour résumer, La DTI est une technique pertinente pour examiner l'intégrité de la substance blanche et explorer la connectivité des faisceaux de substance blanche. La plupart des études sur le DTI ont été limitées à des populations relativement petites. Ces études ont montré rapporté des anomalies DTI compatibles avec une physiopathologie de lésion axonale

traumatique. Les études pronostiques basées sur le DTI se sont principalement concentrées sur la prédiction de la sortie du coma chez les patients gravement blessés restant inconscients. En outre, peu de travaux montrent une association entre les anomalies observées par DTI et les troubles cognitifs.^{223,224} De la même manière peu d'entre eux ont réalisé un suivi longitudinal des patients, celui-ci ne dépassant jamais deux ans le cas échéant, en particulier pour le TCG qui présente une sous-population très spécifique de réanimation. De plus, les études portant sur l'IRM multimodale associant de l'imagerie volumétrique avec le DTI sont rares.²²⁵

2. Méthodologie de la recherche

2.1. Conception de l'étude

Cette étude observationnelle prospective faisait partie d'un essai clinique plus vaste appelé MRI-COMA (*"Multimodal Resonance Imaging for Outcome Prediction on Coma Patients"*; NCT00577954).²²⁶ Les patients victimes d'un TCG ont été recrutés entre Octobre 2006 et Avril 2013. Après approbation du comité de protection des personnes (CPP XI ; numéro d'autorisation : 1934708), les TCG ont été rappelés entre Avril 2013 et Septembre 2016 afin d'être suivis longitudinalement à l'hôpital universitaire de la Pitié-Salpêtrière. Conformément à la législation française, les patients et leurs proches ont été informés de l'inclusion initiale dans la base de données Suivi Long Terme (SLT) et le consentement éclairé des participants ou de leurs représentants légaux a été obtenu avant les évaluations réalisées lors du suivi. Nous avons également obtenu directement le consentement éclairé par écrit des volontaires sains.

2.2. Participants

Les TCG étaient éligibles dès lors qu'ils présentaient un trouble de la conscience (défini comme une incapacité à répondre à des ordres simples en absence de sédation) ayant persisté au moins sept jours après la lésion initiale. Tous les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits dans l'annexe 6.

2.3. Collecte de données et résultats

Les données démographiques avant le TCG (âge, sexe, latéralisation, années de scolarité,...) et les données relatives à la gravité des lésions²²⁷⁻²³² étaient recueillies lors du séjour en réanimation. Plusieurs années après, le patient et/ou sa famille étaient contactés par téléphone afin programmer un bilan neuropsychologue (2 à 3 heures d'entretien). L'évaluation du devenir neurologique reposait sur l'échelle de "Glasgow Outcome Scale Extended"²³³ (GOSE; Annexe 7). Cette échelle nous a permis de stratifier les patients en deux groupes en fonction de leur récupération : "bonne" évolution neurologique (GOSE 6-8) et évolution neurologique "intermédiaire" (GOSE 3-5). L'évaluation neuropsychologique faisait appel à une batterie de tests neuropsychologiques qui avait pour but d'évaluer la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et les capacités attentionnelles exprimées en z-score (Annexe 8). Cette évaluation recherchait également l'existence de handicaps physiques ou psychologiques, ainsi que la nécessité de recours à des services de réadaptation ou d'une assistance paramédicale.

2.4. Acquisition des données IRM

Les TCG inclus ont bénéficié d'un suivi longitudinal avec plusieurs IRM en série dont au moins : une première lors de la phase subaiguë pendant le séjour en réanimation et une, plusieurs années après le traumatisme lors de la phase chronique, le jour de l'évaluation neuropsychologique finale. Lors de chaque acquisition les participants ont été placés dans une position standardisée lors du passage à l'IRM afin d'optimiser la reproductibilité entre les participants et entre les acquisitions à différentes phases temporelles. Chaque IRM comportait : une séquence structurale pondérée en T1 avec inversion de récupération (IR-FSPGR) en 3 dimensions (taille de voxel $1,1 \times 1,1 \times 1,2 \text{ mm}^3$), une séquence de type "Fluid Attenuated Inversion Recovery" (FLAIR), une séquence d'angiographie en susceptibilité magnétique (SWAN) et une séquence DTI. Les paramètres précis de chaque séquence sont listés pour chaque machine IRM dans l'annexe 9.

2.5. Mesures IRM volumétriques longitudinales

Le post-traitement et la segmentation du cerveau étaient réalisés sur un cluster informatique (Linux 64 bits - 256 cœurs). Toutes les images en 3D-T1 étaient débruitées à l'aide du filtre de traitement d'image à voisinages adaptatifs (boîte à outil CAT12 du logiciel SPM <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>, version 12 ; Spatially Adaptive Non-Local Means filter).²³⁴ Par la suite, les 3D-T1 étaient analysés longitudinalement grâce au logiciel FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, version 6.0).^{235,236} Dans un premier temps, toutes les IRM réalisées lors de la phase subaiguë (IRM de référence) et lors de la phase chronique (IRM de suivi) étaient traitées en utilisant le pipeline "*recon-all*" du logiciel FreeSurfer avec les paramètres par défaut. Après segmentation automatisée de tous les sujets, les volumes étaient visuellement inspectés afin de déceler d'éventuelles erreurs de segmentation. Les contusions étaient automatiquement segmentées à partir des images FLAIR à l'aide d'une méthodologie utilisant la classification par k plus proches voisins en fonction du type de tissu.²³⁷ Les hématomes étaient dessinés manuellement en utilisant l'interface Freeview (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/UpdateFreeview>). Les segmentations des hématomes et des contusions étaient ensuite additionnés afin de calculer le volume de la lésion primaire sur le cerveau entier. Selon la méthode longitudinale utilisée dans FreeSurfer, un volume moyen intra-sujet ("*template*") a été généré à partir de toutes les acquisitions IRM réalisées chez le sujet. Puis, chaque IRM a été re-analysé longitudinalement à partir de ce volume moyen afin d'obtenir la segmentation définitive. Ces étapes sont résumées dans l'annexe 10.

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

2.6. Analyse longitudinale DTI

Afin d'évaluer l'intégrité de la substance blanche, les données de DTI étaient prétraitées comme décrit précédemment.³⁵ Le logiciel FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>, version 5.0) était utilisé afin de corriger les mouvements et les courants de Foucault sur les images de diffusion. Les cartes de FA, MD, AD et RD²³⁸ étaient calculées à partir du modèle de DTI à l'aide de l'algorithme DTIFIT de FSL.²³⁹ Ensuite, après coregistration linéaire et non linéaire des cartes de DTI sur le 3D-T1 avec l'outil NiftyREG (cmictig.cs.ucl.ac.uk/research/software/22-niftyreg), les paramètres DTI étaient mesurés dans les 75 régions d'intérêts de matière blanche segmentées dans l'atlas Desikan de FreeSurfer et dans les 48 régions d'intérêts de matière blanche axiale segmentées dans l'atlas JHU-ICBM.^{240,241} La liste détaillée des régions d'intérêts analysées est fournie dans l'annexe 11. Afin de réduire la variabilité entre les acquisitions IRM et de permettre une comparaison directe d'une acquisition à l'autre, les paramètres DTI d'un sujet donné étaient normalisés à l'aide des mesures issues des acquisitions IRM obtenues chez des volontaires sains sur la même machine et avec le même protocole IRM que le sujet étudié (annexe 12), ce qui a conduit à :

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

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

2.7. Critères de Jugements

Le critère de jugement principal était la variation entre les deux acquisitions d'un sujet en pourcentage du volume (ΔV) calculé comme suit : $100 \times (\Delta V / V^{\text{Phase subaiguë}})$. Tous les volumes étaient corrigés en estimant le volume intracrânien total (eTIV) à partir de la sommation des volumes de matière grise, de matière blanche et de LCR afin de prendre en compte la variabilité inter-sujets due à la taille du crâne.²⁴² Nous avons également étudié la corrélation entre les cartes normalisées de FA, MD, RD et AD obtenues à la phase subaiguë et la variation volumétrique observée lors du suivi. Nous avons également utilisé une approche de classification reposant sur la méthode des machines à vecteurs de support ou séparateurs à vaste marge (SVM) dans le but de prédire le pronostic neurologique à partir des mesures DTI à la phase subaiguë.

2.8. Éléments spécifiques à l'analyse du circuit de Papez dans la seconde étude

L'atteinte de la substance blanche est un déterminant important de la déficience cognitive après une lésion cérébrale, mais les séquences d'imagerie classiques (pondérée en T1 et T2) ne permettent pas d'extraire des mesures spécifiques. En revanche, l'imagerie en DTI offre un moyen validé et sensible d'identifier l'impact des lésions axonales sur ces fonctions cognitives. Dans une seconde étude, nous avons étudié les relations anatomo-fonctionnelles entre l'atteinte du circuit de Papez mesurée en IRM volumétrique et DTI, et les troubles de la mémoire chez des patients TCG. Le recrutement et la méthode d'analyse IRM était similaire. Les points spécifiques à cette analyse sont cependant :

- L'utilisation d'une méthode de classement spécifique de ces patients : un neuropsychologue habitué à ces entretiens et aveugle des données cliniques initiales a évalué les patients lors d'un entretien structuré en deux groupes : présence ou absence d'un trouble de la mémoire épisodique avec un seuil sur le z-score calculé à partir de l'évaluation neuropsychologique de la mémoire antérograde à -1,5.
- Nous n'avons analysé que l'IRM acquise à distance du traumatisme, sans bénéficier de suivi longitudinal comme lors du premier travail.
- Afin de pouvoir étudier rigoureusement le circuit de Papez par IRM, nous avons créé un masque 3D spécifique en combinant 5 régions d'intérêt (ROI) de l'atlas « *John Hopkins University* »²⁴⁰ (fornix, faisceaux mamillo-thalamiques et faisceaux cingulo-hippocampiques gauche et droit), 12 ROI de FreeSurfer (hippocampes, faisceaux cingulum caudal antérieur, isthme cingulaire, cingulum postérieur, cingulum rostral antérieur et substance entorhinale blanche gauche et droit) et 2 ROI de l'atlas « *Oxford Thalamic* »²⁴³ (Noyau thalamique antérieur gauche et droit) (annexe 13).
- Les principaux critères d'évaluation étaient les paramètres IRM. Les mesures de volume ont été exprimées en cm³ ou en mm³ en fonction des régions étudiées. Les analyses DTI étaient exprimées en pourcentage de la valeur de volontaires sains avec une FA, MD, RD et AD normalisées. Les mesures étaient moyennées dans chaque structure d'intérêt, c'est-à-dire dans l'ensemble de la substance blanche, dans le masque du circuit de Papez et dans les sous-régions qui le composent.
- Une analyse multivariée a été réalisée afin d'évaluer la pertinence des mesures obtenues à partir de l'IRM pour le diagnostic de troubles de la mémoire sans l'utilisation d'aucune donnée exploitée de l'évaluation neuropsychologique.

2.9. Analyse Statistique

Les données ont été testées pour déterminer la normalité de leur distribution (test de Shapiro-Wilk) et sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane [25e -75e percentiles] pour les variables continues, selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées en n (%). Les comparaisons entre les groupes selon leur état à la phase chronique ont été effectuées au moyen du test de Fisher, du test-t de Student apparié ou du test de Wilcoxon non paramétrique, selon leur distribution. Les valeurs de significativité p ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples par une méthode de FDR (False Discovery Rate). Les épaisseurs corticales ont été exprimées en z-score définie comme l'écart à la moyenne en déviation standard. Les corrélations ont été estimées par un test de Pearson (R^2). La taille des effets a été estimée par le coefficient Cohen d.²⁴⁴ La pertinence clinique des résultats statistiques a été évaluée par des calculs de puissance permettant d'estimer la taille de l'échantillon nécessaire pour détecter un effet de traitement de 25 % dans un essai clinique théorique. Tous les calculs ont tenu compte de l'hypothèse selon laquelle un essai clinique devrait avoir une puissance de 80 % pour détecter un effet thérapeutique, avec un seuil de significativité de 5 %. L'analyse de classification par SVM a été implémentée de la manière suivante : Dans un espace de dimension N correspondant aux N mesures d'intérêt, l'objectif est de trouver un hyperplan optimal qui sépare le plus les deux groupes. L'équation de cet hyperplan fournit des coefficients de pondération qui peuvent être visualisés. La méthode repose sur deux paramètres de régularisation que nous avons optimisés par une recherche exhaustive et en sélectionnant le score de la meilleure aire sous la courbe (AUC) par validation croisée. Enfin, pour éviter le surapprentissage, une étape de sélection de mesures univariées a été effectuée pour obtenir un nombre optimal de mesures en termes de score AUC, cad de sensibilité et de spécificité. Des analyses des caractéristiques de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) ont été effectuées pour prédire le pronostic neurologique. Tous ces paramètres ont été exprimés avec des intervalles de confiance (IC). La significativité a été définie pour un $p < 0,05$. Toutes les statistiques ont été réalisées à l'aide de JMP®, version 13.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) sauf pour l'implémentation SVM réalisée par Scikit-learn.²⁴⁵

ARTICLE 1

TYPE D'ARTICLE: Article original.

TITRE: « *Long-term Follow-up of Neurodegenerative Phenomenon in Severe Traumatic Brain Injury Using MRI* »

STATUT: Accepté.

REVUE: Annals of Physical and Rehabilitation Medicine - Journal of the French Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Société Française de Médecine physique et de Réadaptation, Sofmer ; IF: 4,9)

DATE: 1^{er} Octobre 2021

RESUME

Contexte. Les lésions dues à un traumatisme crânien (TC) sont connues pour évoluer dans le temps. Cependant, la durée et les conséquences du remodelage cérébral restent peu étudiés. Les mécanismes dégénératifs qui se produisent dans la phase chronique après un TC pourraient constituer des lésions "tertiaires" qui pourraient être liées au devenir neurologique des patients.

Objectif. L'objectif de cette étude prospective sur les TC graves était d'évaluer longitudinalement les volumes des structures de la substance blanche et de la substance grise ainsi que l'intégrité de la substance blanche à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodale de manière longitudinale.

Méthodes. Un suivi longitudinal par IRM a été obtenu pour 11 volontaires sains (VS) et 22 TC (médiane 60±15 mois après la blessure) ainsi que des évaluations neuropsychologiques. Les patients TC ont été classés en groupes de récupération "favorable" (GOSE6-8) et "intermédiaire" (GOSE3-5) sur la base de l'échelle GOSE à 5 ans. La variation des volumes cérébraux (image pondérée 3DT1) et l'intégrité de la substance blanche en DTI ont été évaluées quantitativement longitudinalement et utilisées pour prédire le résultat neurologique.

Résultats. Les patients TC ont montré une diminution spectaculaire des volumes de l'intégrité de la substance blanche (-11,4% [IQR -5,8 à -14,6] ; $p < 0,001$) et des volumes des noyaux gris profonds (-17,1% [IQR -10,6 à -20,5] ; $p < 0,001$). En revanche, les VS n'ont pas présenté de changement significatif au cours de la même période. Les patients GOSE3-5 ont présenté une perte volumétrique médiane plus importante que les patients GOSE6-8 dans plusieurs régions du cerveau. Ces lésions étaient associées à une fraction d'anisotropie (FA) plus faible et à une diffusivité moyenne (MD) plus élevée au départ. Les variations volumétriques ont montré une corrélation positive avec la FA normalisée et une corrélation négative avec la MD normalisée au départ et après le suivi. Le modèle prédictif calculé à partir du DTI initial montre une bonne performance pour prédire le résultat neurologique (aire sous la courbe ROC 0,82 [IC95%, 0,81 à 0,83]).

Conclusions. Nous avons caractérisé l'atrophie spectaculaire des structures cérébrales profondes consécutive à un TC grave. L'imagerie DTI dans la phase subaiguë est associée à l'occurrence et la survenue spatiale de ces lésions tertiaires ainsi que le résultat neurologique à long terme.

Mots clés : traumatisme crânien, IRM, pronostication, longitudinal, atrophie cérébrale.

Highlights

HIGHLIGHTS

- o Severe traumatic brain injury causes dynamic brain alteration in MRI with brain atrophy.
- o Neurodegenerative phenomenon were associated with DTI.
- o Early DTI could predict long-term brain changes associated with outcome.

TITLE PAGE

ORIGINAL ARTICLE:

Title: Long-term Follow-up of Neurodegenerative Phenomenon in Severe Traumatic Brain Injury Using MRI

Authors: Pierre Simeone, MD^{a,b}; Guillaume Auzias, PhD^{b,c}; Julien Lefevre, PhD^{b,c}; Sylvain Takerkart, PhD^{b,c}; Olivier Coulon, PhD^{b,c}; Blandine Lesimple, Meng^d; Grégory Torkomian, Meng^e; Valentine Battisti, PhD^e; Alice Jacquens, MD^e; David Couret, MD, PhD^f; Lionel Naccache, MD, PhD^g; Eleonore Bayen, MD, PhD^h; Nicolas Bruder, MD, PhD^a; Vincent Perlberg, PhDⁱ; Louis Puybasset, MD, PhD^{d,e}; Lionel Velly MD, PhD^{a,b*}

^a Aix Marseille University, AP-HM, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Timone, Marseille, France

^b Aix Marseille University, CNRS, Inst Neurosci Timone, UMR7289, Marseille, France

^c Aix Marseille University, CNRS, Laboratoire des Sciences de l'Information et des Systèmes, UMR7296, Marseille, France

^d Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, 75006, Paris, France

^e Sorbonne Université, AP-HP, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75006, Paris, France

^f Réunion University, Neurocritical Care Unit, Hospital Saint-Pierre, BP350, Saint-Pierre, 97448, La Réunion, France;

^g Sorbonne Université, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, PICNIC LAB, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75006, Paris, France

^h Service de Médecine Physique et Réadaptation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France

ⁱ BrainTale SAS (V.P.), 75013, Paris, France

* **Corresponding author:** Lionel Velly, Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Timone, 264 rue saint Pierre, 13005 CEDEX 5 Marseille, France.

Tel: 00 33 (0)6 09 54 10 43; fax 00 33 (0)4 91 38 58 50;

e-mail: lionel.velly@ap-hm.fr

Running Head: Long-term Neurodegeneration after TBI

Word count abstract: 300/300

Word count manuscript: 3908

Number of references: 50

Number of Tables: 3

Number of Figures: 3

Supplementary material: 3 supplementary tables, 6 supplementary figures, 4 appendices.

Abstract:

Background. Traumatic brain injury (TBI) lesions are known to evolve over time but duration and consequences of cerebral remodeling are unclear. Degenerative mechanisms occurring in chronic phase after TBI could constitute “tertiary” lesions related to the neurological outcome.

Objective. The objective of this prospective study in severe TBI was to longitudinally evaluate white and grey matter structures volumes and white matter integrity with two time points multimodal magnetic resonance imaging (MRI).

Methods. A longitudinal MRI follow-up was obtained for 11 healthy controls (HC) and 22 TBI (60 (15) months after injury) together with neuropsychological assessments. TBI patients were classified into “favorable” (GOSE6–8) and “unfavorable” (GOSE3–5) recovery groups based on the Glasgow Outcome Scale Extended at 5 years. Variation of brain volumes (3DT1-weighted image) and white matter integrity (diffusion tensor imaging; DTI) were quantitatively assess over time and used to predict neurological outcome.

Results. TBI patients demonstrated a dramatic decrease in whole white matter (-11.4% [IQR -5.8 ; -14.6]; $p < 0.001$) and deep grey nuclear volumes (-17.1% [IQR -10.6 ; -20.5]; $p < 0.001$). In contrast, HC did not present any significant change over the same time period. GOSE3–5 patients showed higher median volumetric loss than GOSE6–8 patients in several brain regions. These lesions were associated with lower fractional anisotropy (FA), and higher mean diffusivity (MD) at baseline. Volumetric variations showed a positive correlation with normalized FA and a negative correlation with normalized MD at baseline and follow-up. Computed predictive model with baseline DTI showed a good accuracy to predict neurological outcome (area under the ROC curve 0.82 [95% CI, 0.81 ; 0.83])

Conclusions. We characterized the dramatic atrophy of deep brain structures consecutive of severe TBI. DTI imaging in the subacute phase can predict occurrence and localization of these tertiary lesions as well as long-term neurological outcome.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT00577954. Registered on October 2006.

Key words: traumatic brain injury, magnetic resonance imaging, prognosis, longitudinal, neurodegeneration, brain atrophy.

Abbreviations: **3DT1** = three-dimensional T1-weighted imaging; **AD** = axial diffusivity; **DTI** = diffusion tensor imaging; **eTIV** = estimating total intracranial volumes; **FA** = fractional anisotropy; **FDR** = false discovery rate; **FLAIR** = fluid-attenuated inversion recovery; **GLM** = general linear model; **GOSE** = Glasgow outcome scale extended; **HC** = healthy controls; **ICU** = intensive care unit; **IQR** = interquartile range; **IR-FSPGR** = inversion recovery fast spoiled gradient recalled echo; **JHU** = Johns Hopkins University; **MRI** = magnetic resonance imaging; **MRI-COMA** = assessing outcome with multimodal MRI of comatose patients of various origin trial; **MD** = mean diffusivity; **RD** = radial diffusivity; **ROC** = receiver-operating characteristic; **SD** = standard deviation; **SVM** = support vector machines ; **TBI** = traumatic brain injury.

Introduction

1
2
3 Traumatic brain injury (TBI) have lifelong and dynamic effects on health and
4 wellbeing. Evidence accumulated in the past decades has led to recognition that, for
5 many patients, TBI to evolve after the acute period and initial recovery.[1] An
6
7 increased risk of dementia after moderate to severe TBI has been observed on a
8
9 large dataset.[2] This degenerative phenomenon, so-called “tertiary injury”, is now
10
11 considered to play a major role in long-term functional prognosis.[3] Although, the
12
13 mechanisms remain unclear although several hypothesis have been suggested such
14
15 as microglial activation, phosphorylated tau protein, Wallerian degeneration and
16
17 oxidative stress.[4] Several studies using magnetic resonance imaging (MRI) have
18
19 produced some key data,[5–15] however the scale of the phenomenon remains
20
21 unknown since most of studies had no morphometric data prior to the follow-up MRI.
22
23 Diffuse Tensor Imaging (DTI) provided by MRI assess the microstructural
24
25 organization of tissues by diffusion of water molecules and has been already used to
26
27 describe pathophysiological mechanisms in brain white matter following TBI.[16] Still,
28
29 the relationship between brain anatomical change and neurological outcome
30
31 remains unclear.
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 This prospective study was designed to longitudinally assess tertiary injuries in
42
43 severe TBI in terms of white and grey matter structure volumes, and to measure white
44
45 matter integrity with DTI from baseline to follow-up MRI. A secondary objective was to
46
47 evaluate the prognostic performance of DTI at baseline MRI to predict neurological
48
49 outcome.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Materials and methods

Study design

This was a prospective observational study conducted as part of a larger trial named MRI-COMA (assessing outcome with multimodal MRI of comatose patients of various origin; NCT00577954). Healthy controls (HC) and severe TBI patients were enrolled between October 2006 and April 2013, with an intended follow-up period of ~5 years, and were neuropsychological evaluated at the university hospital Pitié-Salpêtrière between April 2014 and September 2016.

Participants

TBI patients were eligible for inclusion if they were unconscious at day 7 after the initial injury (defined as the inability to obey verbal commands not attributed to sedation or aphasia). Inclusion criteria are summarized in the Supplementary material, appendix 1. Patients who had an interpretable MRI during their intensive care unit (ICU) stay were invited to participate in the follow-up phase. If patients were unable to respond, their relatives were contacted by phone to provide consent to patient participation. Patients were also required to have a Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)[17] score of at least 3.

Baseline data and follow-up neuropsychological evaluation

Demographic data before TBI (age, sex, handedness and education level) and score relating to injury severity were collected during ICU stay. Patients and relatives were contacted by telephone to obtain an appointment for the follow-up phase evaluation. They then underwent a structured interview (2–3 hours' duration) with a trained neuropsychologist masked to the clinical data. The primary clinical outcome was the GOSE assessed at the follow-up for the second time point evaluation, by which means

1 patients were dichotomized with "favorable" (ranging from *Upper Moderate Disability*
2 (*GOSE 6*) to *Upper Good recovery* (*GOSE 8*)) and "unfavorable" (ranging from *Lower*
3 *Severe Disability* (*GOSE 3*) to *Lower Moderate Disability* (*GOSE 5*)). Participants also
4
5
6
7 underwent extensive neuropsychological evaluation using an expanded brief repeatable
8
9
10 battery of neuropsychological tests assessing episodic memory, executive function,
11
12 working memory and attentional abilities expressed as z-score (Supplementary material,
13
14 appendix 2). The evaluation also assessed physical or psychological disabilities, and level
15
16 of rehabilitation or required assistance.
17

18 19 20 ***MRI data acquisition*** 21

22
23 All included TBI patients underwent a minimum of two MRI acquisitions, including the
24
25 baseline MRI performed at the subacute phase during ICU stay and a follow-up MRI on
26
27 the day of the final neuropsychological assessment. HC also underwent a baseline and
28
29 follow-up MRI. All participants were carefully placed in the same position on each occasion
30
31 by the radiologists in order to obtain high reproducibility across participants and time
32
33 points. The following four conventional MRI sequences were performed for each
34
35 acquisition: A high-resolution T1-weighted structural image with an IR-FSPGR (inversion
36
37 recovery fast spoiled gradient recalled echo) 3-dimensional protocol (3DT1; 1-mm isotropic
38
39 voxel); an axial T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR); an axial T2*-
40
41 weighted gradient-recalled echo or weighted angiography; and a DTI sequence. The
42
43 precise parameters of each sequence according to the scanner are listed in
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
Supplementary Table 1. All the images underwent visual and standardized quality check
(by the authors PS and LV) to ensure that they did not contain MRI artefacts or excessive
movement before analysis.

Longitudinal volumetric MRI measurements

Post-processing and brain segmentation were performed on a computer cluster (a 64-bit Linux with 256 cores). All 3DT1 images from TBI patients and HC were denoised using the Spatially Adaptive Non-Local Means filter from the CAT12 toolbox of SPM software (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>; version 12.r7240) and were then processed with the longitudinal processing stream implemented in FreeSurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>; version 6.0).[18] Details of post-processing steps are summarized in the Supplementary material, appendix 3.

Longitudinal DTI analysis

To assess white matter integrity, diffusion-weighted data from TBI patients and HC were processed by using the brainQuant software version 1.1 (<https://braintale.fr>), including motion and eddy current correction, tensor model fitting and coregistration to T1 volume. DTI parameters, Fractional Anisotropy (FA), Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD) and Axial Diffusivity (AD) within each of the 85 subcortical white matter volumes of FreeSurfer segmentation and within the 48 deep white matter tracts of the Johns Hopkins University (JHU) atlas.[19] In order to reduce inter-scanner variability and allow direct comparison across scanners, DTI parameters for a given participants were finally calibrated with the mean of values acquired from HC on the same scanner and under the same DTI sequence,[20,21] leading to the following equations:

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

where N_{HC} stands for the number of HC acquired with the same MR protocol, on the same scanner as the given patient (Supplementary Table 2). The results are expressed as a percentage of the value of HC.

Study endpoints

1
2
3 The main endpoint was the percentage brain volume change (ΔV) calculated as: $100 \times ((V$
4 follow-up $- V$ baseline) $\div V$ baseline). All volumes were corrected by the total intracranial volume
5
6 (eTIV) that is estimated as the determinant of the transform matrix used to align the image
7
8 participant with the atlas[22] and has been used previously in several studies for
9
10 normalization[23,24].
11
12
13
14
15

16 Cortical thickness estimates were calculated from FreeSurfer outputs by measuring
17
18 surface distances between representations of the white-grey and pial-cerebrospinal fluid
19
20 boundaries.
21
22
23

24 The correlation between normalized measures of FA, MD, RD, AD at baseline and
25
26 follow-up with volumetric variations were also computed. A machine-learning approach
27
28 with support vector machine (SVM) and a linear kernel was used to predict the
29
30 neurological outcome of patients (GOSE 6–8 vs GOSE 3–5). Normalized FA and MD at
31
32 baseline were implemented into the classifier to determine the prognostic performance of
33
34 DTI carried out during the ICU stay at baseline MRI.
35
36
37
38
39

Statistical analysis

40
41
42 Data were tested for normality (Shapiro-Wilk test) and are presented as mean (standard
43
44 deviation) (SD) or median (interquartile range "Q1 ; Q3") for continuous variables when
45
46 appropriate. Categorical variables are presented as n (%). Comparisons between groups
47
48 according to outcome at follow-up were performed using Fisher's exact test and non-
49
50 parametric Wilcoxon–Mann–Whitney test when appropriate using JMP software (version
51
52 13.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Significance was defined as a P -value <0.05 . P -
53
54 values for region of interest analysis were corrected for multiple comparisons by a false
55
56 discovery rate (FDR) method across 189 regions for volumetric analysis and 133 regions
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 for DTI analysis using Scipy (version 0.19.0, <https://www.scipy.org/install.html>). Cortical
2 thickness was expressed as z-score, defined as the deviation from the mean in SD, and a
3
4 logistic regression was applied using the general linear model (GLM) to analyze cortical
5
6 thickness differences between HC and TBI, integrating as covariates the age of the
7
8 participants, time between the two acquisitions and type of MRI machine. Longitudinal
9
10 voxelwise analysis was carried out using FSL Randomize software.[25] Correlations were
11
12 assessed using the square of Pearson's correlation coefficient (R^2). In order to compare
13
14 the magnitude of differences among TBI patients and HC in terms of rates of atrophy,
15
16 effect sizes were computed using Cohen's d for those regions of interest with greater rates
17
18 of atrophy. SVM classification approach was conducted using open-source packages
19
20 including Scikit-learn (version 0.16.1, <http://scikit-learn.org/stable/index.html>). These two
21
22 last methodological points are detailed in the Supplementary material, appendix 4.
23
24
25
26
27
28
29
30

31 ***Standard protocol approvals, registrations, and patients consents***

32
33
34 We obtained approval from the local Ethical committee (comité de protection des
35
36 personnes, CPP XI; authorization number: 1934708). In accordance with French law,
37
38 patients and their relatives were informed of their initial inclusion in the database, and
39
40 informed consent of participants or their legal representatives was obtained prior to follow-
41
42 up assessments. Written informed consent was obtained directly from the HC.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Results

Subject characteristics

Among severe TBI patients in whom an MRI was performed during the first study period, 182 patients were eligible for inclusion in the study (Supplementary Figure 1). Overall, 22 severe TBI patients and 11 HC were included in the analysis. No difference between TBI patients and HC regarding sex (19 (86%) vs 8 (72%) males; $p = 0.18$), age (30 (13) vs 36 (7) yrs ; $p = 0.93$), and education status (6 [6–7] vs 6 [5–7]; $p = 0.84$) were observed. The follow-up for TBI patients was 60 (15) months after injury; 10 (45%) had a “favorable” outcome (GOSE 6–8) and 12 (55%) had a “unfavorable” recovery (GOSE 3–5). At admission in ICU, there was no significant difference between patients with “favorable” or “unfavorable” recovery in terms of demographic, clinical and radiological characteristics (Table 1). At follow-up, GOSE 3–5 had a higher occurrence of post-traumatic amnesia than GOSE 6–8 (66% vs 15%; $p = 0.046$), were more unable to work or only in sheltered workshop (100% vs 37%; $p = 0.009$), were more often undergoing a re-education process (43% vs 6%; $p = 0.008$) and were less able to drive (33% vs 86%; $p = 0.036$) (Table 2). Neuropsychological assessment (z-score) showed differences between GOSE 3–5 and GOSE 6–8 in episodic memory (-4.4 (2.2) vs -0.3 (1.3); $p < 0.001$) and executive functions (5.7 (3.2) vs -1.8 (2.3); $p = 0.018$), with no difference in attentional and work memory scores.

Volumetric MRI assessment

TBI patients underwent a minimum of two serial multimodal MRI. The first realized at baseline (21 [IQR 12 ; 29] days after injury) assessed no difference in brain volume between HC and TBI (Table 3). The voxelwise distribution of abnormal hyperintensity on baseline FLAIR is presented in Supplementary Figure 2. At follow-up, the delay between MRI was not different between HC and TBI patients. (39 (39) vs 60 (15) months; $p = 0.06$).

1
2 Unlike HC, who did not show any significant volumetric variation at follow-up, TBI patients
3 demonstrated a volume reduction after FDR correction in the whole white matter (-11.4%
4 [IQR -5.8 ; -14.6]; $p < 0.001$), in the whole JHU mask (-10.1% [IQR -4.3 ; -18.4]; $p < 0.001$)
5 and in the deep grey nuclear structures (-17.1% [IQR -10.6 ; -20.5]; $p < 0.001$) (Table 3).
6
7 Volumetric loss in TBI patients occurred especially in deep white matter tracts (corpus
8 callosum, cingulum) and thalami (Figure 1AB). Voxelwise comparisons between the two
9 MRI time points are presented in Supplementary Figure 3. There was no significant
10 volumetric variation in the regions of interest of cortical grey matter (Figure 1C). There was
11 also no statistically significant difference in the variation of cortical thickness at follow-up in
12 HC and in TBI patients (Figure 1D). Compared to GOSE 6–8 patients, GOSE 3–5 patients
13 had higher volume loss in several structures, e.g. in brainstem (-14.1% [IQR -8.2 ; -24.5]
14 vs -7.1% [IQR -1.2 ; -11.9]; $p = 0.027$), right hippocampus (-13.4% [IQR -5.9 ; -17.6] vs -
15 4.8% [IQR 0.1 ; -9.3]; $p = 0.044$) and left cerebral peduncle (-18.7% [IQR -5.0 ; -41.8] vs -
16 4.6% [IQR 9.1 ; 5.2]; $p = 0.034$) (Supplementary Figure 4).
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

35 ***Diffusion MRI assessment***

36
37
38 In HC, normalized FA, MD, RD, and AD in all regions of interest showed no significant
39 change between the two MRI acquisitions (data not shown). In TBI patients, a significant
40 decrease in normalized FA was associated with significant increase in normalized MD
41 (Figure 2), RD and AD (Supplementary Figure 5) in deep white matter tracts at baseline
42 and follow-up MRI. Volumetric variations were significantly correlated with normalized FA
43 and normalized MD at baseline (Figure 3B) and follow-up (Figure 3D) in deep white matter
44 structures.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54

55 ***Effect sizes and sample size calculations***

56
57
58
59
60 Detailed effect size and power analyses for all regions and diffusion MRI assessments are
61 presented in Supplementary Table 3.
62
63
64
65

Prognostic approach

Receiver operating characteristic (ROC) curves of the classifiers based on DTI measurements (FA, MD, FA–MD) that predict “unfavorable” recovery (GOSE 3–5) are shown on Supplementary Figure 6. The model combining FA and MD at baseline MRI shows the best prognostic performance for neurological outcomes. On our dataset, the prediction model achieved an area under the ROC curve of 0.82 (95% CI, 0.81 ; 0.83) yielding 86.3% positive predictive value (95% CI, 71.9 ; 100) and 87.8% negative predictive value (95% CI, 74.1 ; 100) in predicting “unfavorable” recovery.

Discussion

Our study followed a cohort of TBI patients and HC over more than 5 years. We observed a dramatic brain volume loss in TBI patients over the study period. This brain atrophy predominates in the deep white matter and deep grey nuclear structures while sparing the cortical grey matter. Its intensity was more pronounced in patients with impaired recovery in specific regions of interest, namely brainstem, right hippocampus and left cerebral peduncle.

The first description of this neurodegenerative phenomenon was in the early days of MRI more than 30 years ago.[5] Studies at that time, often limited to the analysis of a single region of interest at a single time, reported the existence of neurodegenerative processes in the corpus callosum[26] and fornix[5].

Since then, image processing tools have improved significantly, and the study of tertiary injury has become a popular topic in recent literature. Thereafter, morphometric techniques based on voxelwise comparison between two acquisitions have better characterized the topography of neurodegenerative processes.[8,10,27]

Until now, assessment of tertiary brain injury has been a real challenge both for image processing and for integrating this method into a robust automated longitudinal approach for severe TBI patients with very injured brain.[13] Few works are closely related

1 to our method.[8,28,29] Our results are in line with these previous reports but also have
2 the advantage of possessing a volumetric segmentation approach. Furthermore, in all
3 these studies, the population was not focused on severe TBI patients, follow-up time was
4 shorter than 60 months and morphometric analyses used were less accurate than the
5 longitudinal regional segmentation process employed here. We also chose to use a
6 dichotomized GOSE scale based on a functional approach used in other works,[30,31] as
7 GOSE<3 patients were not relevant and included for this study. Moreover, the study
8 reported by Cole *et al.* had no morphometric data prior to the baseline MRI acquired 1 year
9 after TBI and did not include DTI analysis.[28]

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21 Our results are consistent with previous reports on the occurrence of
22 neurodegenerative phenomena in deep brain regions.[8–10,29] The volumetric loss we
23 observed cannot be accounted for by normal physiological ageing. Unlike many studies
24 without a control group,[32–34] we also followed HC longitudinally and showed no
25 significant change in brain volume over the study period which is in line with the literature
26 for this age group.[35] In contrast, we observed an average brain volume loss of 2% per
27 year between the two acquisitions in TBI patients. When comparing this annual brain
28 volume loss to those reported in the literature for other neurodegenerative diseases, it
29 appears that the severity of the neurodegenerative processes we describe here in TBI is
30 very similar to that of aggressive neurodegenerative conditions such as Alzheimer's
31 disease[36] or multiple sclerosis[37].

32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48 We did not find any loss of brain volume in the cortical grey matter or significant
49 variation in cortical thickness. We performed this complementary cortical thickness
50 approach because it is not influenced by the use of anatomical atlases in volumetric
51 analysis.[38] Another explanation for absence of loss in cortical grey matter compared to
52 other studies is that some of these studies involved athletes with repeated traumas.
53
54
55
56
57
58
59
60
61 However, this type of pathophysiology is characterized by the occurrence of a tau-type
62
63
64
65

1 pathology that has a more frequent tropism in the cortical grey matter[3] with a clinical
2 presentation dominated by motor disorders and Parkinson's syndrome[39]. Our population
3 of severe TBI patients with an acute injury seems to represent a different class of specific
4 neurodegenerative mechanisms that occur mostly in white matter structures.
5
6
7

8
9 From a structural point of view, no volumetric difference existed between MRI at
10 baseline in GOSE 3–5 and GOSE 6–8 patients. However, at follow-up, TBI patients with
11 GOSE 3–5 had significantly more atrophy in the brainstem, right hippocampus and left
12 cerebral peduncle. The link between atrophy and impairment of clinical scores is
13 supported by the observation that patients with GOSE 3–5 had a poorer episodic memory
14 score at clinical follow-up and greater post-traumatic amnesia. However, a causal
15 anatomo-functional relationship has still to be confirmed by a larger prospective trial.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 Besides the volumetric characterization assessed by MRI, DTI provides information
27 on white matter integrity and longitudinal change between baseline and follow-up. In our
28 study, quantitative normalized measures showed that, in the subacute phase, patients
29 have a low FA with a high MD, AD and RD in the deep part of the brain in corpus
30 callosum, basal nuclei, cingulum and brainstem. At follow-up MRI, the FA was even lower,
31 together with higher MD, AD and RD and with a more pronounced pattern in GOSE 3–5
32 patients. These results are consistent with studies that focused on DTI in TBI.[29,40]
33 Interestingly, these results could be explained by biomechanical models, which show that
34 the corpus callosum, brainstem, midbrain, thalami and deep white matter are particularly
35 sensitive to shearing forces due to the mechanical properties of the falx cerebri, the
36 tentorium cerebelli and association fiber tracts.[41,42] This distribution of biomechanical
37 forces results in greater acute damage in these areas and might be indirectly tracked by
38 MRI at the subacute phase.[43] Our exploration provides additional pathophysiological
39 arguments since DTI measures and the severity of atrophy were highly correlated (Figure
40 3) with presence of an alteration in DTI at baseline and the occurrence of atrophy in the
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 same region on the follow-up MRI. From an anatomopathological point of view, this
2 phenomenon could be explained by demyelination and axonal degeneration lesions that
3 would both occur in the long term, explaining the concomitant increase in AD and RD.
4
5 However, it remains unclear whether the presence of these lesions and the loss of volume
6 that occurs in the chronic phase is inevitable due to the primary lesion or if it is an active
7 dynamic process that could be mitigated by treatments. Likewise, it is possible that the
8 evolution of neuropsychological outcomes may not be linear, with an initial improvement
9 and then a deterioration when lesions occur.
10
11

12 DTI MRI is used to characterize neurological lesions accurately and has proven to
13 be a promising tool to predict outcome in patients with altered consciousness.[21] Our
14 SVM classifier at baseline showed that DTI can predict “unfavorable” recovery with
15 normalized FA and MD. The best prognostic model performance for neurological
16 outcomes was obtained by combining FA and MD measured at baseline MRI. DTI
17 measurements obtained at baseline appear to be more useful than anatomical images in
18 predicting the neurological evolution in the long term after TBI. Our model shows better
19 prognostic performance than others[14,44–47] but needs to be tested in a validation
20 cohort.
21
22

23 TBI studies are more and more often carried out with the support of sports
24 federations in order to prevent the cognitive dysfunctions presented by athletes following
25 violent and repeated concussion. This model remains very far from the nosological
26 framework of TBI patients admitted in the ICU. Investigations of new treatments to limit
27 neurodegenerative phenomena related to TBI could build on examples from other
28 neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's and Huntington's disease), using
29 neuroimaging as a biomarker to guide the choice of endpoints for clinical trials.
30
31 Our findings should be interpreted in light of the following potential limitations. First, we
32 cannot exclude the possibility of unmeasured confounding factors in this observational
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 study. We assessed 22 patients in our follow-up period, which represents only 12% of the
2 patients initially eligible for inclusion. TBI patients are well known to be exposed to a loss
3 of follow-up for this kind of study. Corrigan et al. reported a loss of follow-up to 60% at two
4 years[48] as the Paris-TBI study reports a cumulative loss of follow-up to 87% at four
5 years.[49,50] In addition, our study design required even more restrictive criteria to include
6 our patients than these studies (longitudinal MRI and GOSE3-8 patients). The
7 neuropsychological evaluation planned in our study was only possible if patients could
8 communicate. We do not have data for patients in a vegetative state (also coined
9 unresponsive wakefulness syndrome) or who died as a result of TBI. Third, the prognostic
10 model we provide is based on this small derivation cohort and requires a validation cohort
11 to truly assess the reliability of the prognosis provided by the DTI data. Fourth, the study of
12 structural MRI and anatomo-clinical correlation in severe TBI represents a real challenge
13 both for image processing and for the interpretation of the results. Manual correction when
14 automated segmentation fails could be considered as a limitation in our work, but it is still
15 the recommended method in case of failure and seems unavoidable for severe TBI with
16 radiological lesions, such as bruising and contusion. In addition, longitudinal image
17 processing in FreeSurfer reduces inter-individual variability and increases the accuracy of
18 extracted structural measurements.[18] Fifth, there is minor discrepancies in the scanner
19 acquisition modalities. However, scanners are calibrated from HC with DTI parameters
20 expressed as normalized data which allow direct comparison between subjects and has
21 been previously approved.[20,21] Similarly, all the effects described were found at an
22 individual level with no inconsistent results.

23 **Conclusions**

24 This prospective study evaluated longitudinally the tertiary injuries occurring
25 following severe TBI and reports the occurrence of significant brain atrophy in these
26 patients. This atrophy predominates in the white matter and central grey nuclei while
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 sparing the cortical grey matter. It demonstrates brain alterations long after the initial
2 injury. Its variation is associated with neurological outcomes in certain deep brain
3 structures (brainstem, peduncle and hippocampus). This phenomenon is associated with a
4 change in white matter integrity assessed by DTI and a significant decrease in the FA, and
5 an increase in MD related to an alteration in RD and AD that were correlated with atrophy.
6
7 These DTI anomalies are more pronounced in TBI with GOSE 3–5 than GOSE 6–8,
8
9 suggesting a relationship between anatomic and neurological outcomes. Multimodal MRI,
10 mainly white matter FA and MD a few weeks after TBI, was predictive of long-term brain
11 changes in our study. However, the utility of this biomarker of brain injury must be
12 confirmed in further prospective clinical trials. In this way, MRI lesions could be considered
13 as a surrogate marker of neurological outcome that could be used to evaluate
14 neuroprotective strategies. These data provide a better understanding of the early and late
15 pathophysiology related to the neurological changes in patients after severe TBI and could
16 encourage new interest in investigating neuroprotective therapies in these patients.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

36 **Acknowledgements:** We would like to thank the patients, relatives, and clinical and
37 research staff.
38
39
40
41
42

43 **Funding:** There was no industry-sponsored funding. The MRI-COMA trial was funded by
44 independent research grants from non-profit or governmental agencies: the French
45 Ministry of Health, Paris, France (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2005
46 #051061), and the French National Agency for Research (ANR) for the program
47 "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06 (to the Brain and Spine Institute); Fondation
48 des "gueules cassées".
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Declaration of conflicting interests: VP is the CEO of BrainTale SAS. The other authors declare that there is no conflict of interest.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Legends.

Figure 1. Longitudinal comparison of brain volume variations. (A) Atrophy in individual white matter and deep grey nuclear structures in healthy controls and traumatic brain injury patients. The results are expressed as percentage of volumetric variation between baseline MRI (subacute phase) and follow-up MRI (chronic phase) in each region of interest according to a colorimetric scale without false discovery rate (FDR) correction and with frequency occurrence expressed in scale of opacity overlaid on selected sagittal, coronal and axial slices of a brain T1-template. (B) Volume variation after FDR correction in the most relevant regions of interest for white matter and deep grey nuclear structures and in (C) cortical grey matter structures. HC do not show any statistically significant volumetric difference while TBI patients have a loss of intracranial volume (atrophy) up to twenty percent in some territories. Atrophy mainly affects deep grey nuclear structures and deep white matter tracts of the brain. No statistically significant volumetric difference was found in cortical grey matter structures. CC = corpus callosum, HC = healthy controls and TBI = traumatic brain injury. All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain). (D) Longitudinal variation of cortical gray matter thickness between baseline and follow-up in traumatic brain injury patients. Z-score differences (upper part) and areas with a statistical test p of less than 0.05 (not corrected by FDR) reported in red (lower part) are presented for each group.

Figure 2. Brain maps of normalized DTI index. Fractional anisotropy (A and C) and mean diffusivity (B-D) in white matter of traumatic brain injury (TBI) patients measured at baseline (subacute phase) (A-B) and at follow-up (chronic phase) MRI (C-D), overlaid on

selected sagittal, axial, and of coronal slices of a brain T1-template. All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).

Figure 3. Pearson's correlation coefficient between % of volume variation and DTI index at baseline MRI and follow-up MRI. Pearson's correlation coefficient (R^2) in traumatic brain injury patients between rate of % volume variation and normalized fractional anisotropy (**A-C**) and normalized mean diffusivity (**B-D**) measured at baseline MRI (**A-B**) and follow-up MRI (**C-D**). All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- 1
2
3 [1] Wilson L, Stewart W, Dams-O'Connor K, Diaz-Arrastia R, Horton L, Menon DK, et
4 al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet*
5 *Neurol* 2017;16:813–25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30279-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30279-X).
6
7
8
9
10 [2] Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K. Dementia
11 Risk After Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma: The Role of Age and Severity.
12 *JAMA Neurol* 2014;71:1490. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2668>.
13
14
15
16
17 [3] McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, et al. The
18 spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain J Neurol* 2013;136:43–64.
19 <https://doi.org/10.1093/brain/aws307>.
20
21
22
23
24 [4] Faden AI, Loane DJ. Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury:
25 Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation?
26 *Neurotherapeutics* 2015;12:143–50. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0319-5>.
27
28
29
30
31 [5] Gale SD, Burr RB, Bigler ED, Blatter D. Fornix degeneration and memory in
32 traumatic brain injury. *Brain Res Bull* 1993;32:345–9.
33
34
35
36 [6] Bigler ED. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical
37 neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol* 2001;16:95–131. [https://doi.org/10.1016/S0887-](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(00)00095-0)
38 [6177\(00\)00095-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(00)00095-0).
39
40
41
42
43 [7] Trivedi MA, Ward MA, Hess TM, Gale SD, Dempsey RJ, Rowley HA, et al.
44 Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain
45 injury: relationship with duration of coma. *J Neurotrauma* 2007;24:766–71.
46 <https://doi.org/10.1089/neu.2006.0205>.
47
48
49
50
51
52
53 [8] Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al.
54 Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor
55 and volumetric imaging. *NeuroImage* 2008;42:503–14.
56 <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.254>.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [9] Kim J, Avants B, Patel S, Whyte J, Coslett BH, Pluta J, et al. Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: a large deformation tensor-based morphometry study. *NeuroImage* 2008;39:1014–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.005>.
- [10] Sidaros A, Skimminge A, Liptrot M, Sidaros K, Engberg A, 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.030>.
- [11] Jorge RE, Acion L, White T, Tordesillas-Gutierrez D, Pierson R, Crespo-Facorro B, et al. White Matter Abnormalities in Veterans With Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry* 2012;169:1284–91. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050600>.
- [12] Finnanger TG, Skandsen T, Andersson S, Lydersen S, Vik A, Indredavik M. Differentiated patterns of cognitive impairment 12 months after severe and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj* 2013;27. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.831127>.
- [13] Irimia A, Goh S-YM, Torgerson CM, Vespa PM, Van Horn JD. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci* 2014;58:129–44.
- [14] Håberg AK, Olsen A, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Visser E, Finnanger TG, et al. White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *J Neurosci Res* 2015;93:1109–26. <https://doi.org/10.1002/jnr.23534>.
- [15] Dall'Acqua P, Johannes S, Mica L, Simmen H-P, Glaab R, Fandino J, et al. Connectomic and Surface-Based Morphometric Correlates of Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci* 2016:127. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00127>.
- [16] Asken BM, DeKosky ST, Clugston JR, Jaffee MS, Bauer RM. Diffusion tensor imaging (DTI) findings in adult civilian, military, and sport-related mild traumatic brain

injury (mTBI): a systematic critical review. *Brain Imaging Behav* 2017;1–28.

<https://doi.org/10.1007/s11682-017-9708-9>.

[17] Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:285–93.

[18] Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61:1402.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>.

[19] Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 2009;45:S173-186.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>.

[20] Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, Stevens RD, Sanchez P, Tollard E, et al. Assessment of White Matter Injury and Outcome in Severe Brain Trauma: A Prospective Multicenter Cohort. *Anesthesiology* 2012;117:1300–10.

<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182755558>.

[21] Velly L, Perlberg V, Boulier T, Adam N, Delphine S, Luyt C-E, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:317–26.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30027-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30027-9).

[22] Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage* 2015;104:366–72.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.034>.

[23] Westman E, Simmons A, Muehlboeck J-S, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer’s atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America. *NeuroImage* 2011;58:818–28.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.065>.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [24] Westman E, Aguilar C, Muehlboeck J-S, Simmons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* 2013;26:9–23. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0246-x>.
- [25] Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2014;92:381–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>.
- [26] Yeo RA, BIGLER E. CALLOSAL MORPHOLOGY IN CLOSED-HEAD-INJURY PATIENTS. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, vol. 13, SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS; 1991, p. 63–63.
- [27] Gale SD, Baxter L, Roundy N, Johnson SC. Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:984–8.
- [28] Cole JH, Jolly A, de Simoni S, Bourke N, Patel MC, Scott G, et al. Spatial patterns of progressive brain volume loss after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain* 2018;141:822–36.
- [29] Newcombe VFJ, Correia MM, Ledig C, Abate MG, Outtrim JG, Chatfield D, et al. Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:49–62. <https://doi.org/10.1177/1545968315584004>.
- [30] Kesinger MR, Kumar RG, Wagner AK, Puyana JC, Peitzman AP, Billiar TR, et al. Hospital Acquired Pneumonia is an Independent Predictor of Poor Global Outcome in Severe Traumatic Brain Injury up to 5 Years after Discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:396–402. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000526>.
- [31] Kumar RG, Kesinger MR, Juengst SB, Brooks MM, Fabio A, Dams-O’Connor K, et al. Effects of Hospital-Acquired Pneumonia on Long-Term Recovery and Hospital Resource Utilization Following Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Acute Care Surg*

2020;88:491–500. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002562>.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [32] Ross DE, Ochs AL, Seabaugh JM, DeMark MF, Shrader CR, Marwitz JH, et al. Progressive brain atrophy in patients with chronic neuropsychiatric symptoms after mild traumatic brain injury: a preliminary study. *Brain Inj* 2012;26:1500–9.
- [33] Tomaiuolo F, Bivona U, Lerch JP, Di Paola M, Carlesimo GA, Ciurli P, et al. Memory and anatomical change in severe non missile traumatic brain injury: ~ 1 vs. ~ 8 years follow-up. *Brain Res Bull* 2012;87:373–82.
- [34] Brezova V, Moen KG, Skandsen T, Vik A, Brewer JB, Salvesen Ø, et al. Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *NeuroImage Clin* 2014;5:128–40.
- [35] Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012;33:1987–2002.
- [36] Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, Watt HC, Jenkins R, Frost C, et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer’s disease: longitudinal MRI study. *The Lancet* 2003;362:1121–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14469-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14469-8).
- [37] Smeets D, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav* 2016;6. <https://doi.org/10.1002/brb3.518>.
- [38] Kong L, Herold CJ, Zöllner F, Salat DH, Lässer MM, Schmid LA, et al. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res* 2015;231:176–83. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.12.004>.
- [39] Zhang X, Gao F, Wang D, Li C, Fu Y, He W, et al. Tau Pathology in Parkinson’s Disease. *Front Neurol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00809>.
- [40] Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings

Following Pediatric Non-Penetrating TBI: A Meta-Analysis. *Dev Neuropsychol*

2014;39:600–37. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.973958>.

[41] Ho J, Zhou Z, Li X, Kleiven S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J Biomech* 2017;60.

<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.06.023>.

[42] Giordano C, Zappalà S, Kleiven S. Anisotropic finite element models for brain injury prediction: the sensitivity of axonal strain to white matter tract inter-subject variability.

Biomech Model Mechanobiol 2017;16:1269–93. <https://doi.org/10.1007/s10237-017-0887-5>.

[43] Harris JL, Yeh H-W, Choi I-Y, Lee P, Berman NE, Swerdlow RH, et al. Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: 1H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:2122–34.

<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.114>.

[44] Moen KG, Vik A, Olsen A, Skandsen T, Håberg AK, Evensen KAI, et al. Traumatic axonal injury: Relationships between lesions in the early phase and diffusion tensor imaging parameters in the chronic phase of traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 2016;94:623–35.

<https://doi.org/10.1002/jnr.23728>.

[45] Edlow BL, Copen WA, Izzy S, Bakhadirov K, van der Kouwe A, Glenn MB, et al. Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: a longitudinal analysis.

BMC Neurol 2016;16. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0525-8>.

[46] Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1730–5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1213>.

[47] Shakir A, Aksoy D, Mlynash M, Harris OA, Albers GW, Hirsch KG. Prognostic Value of Quantitative Diffusion-Weighted MRI in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neuroimaging* 2016;26:103–8. <https://doi.org/10.1111/jon.12286>.

[48] Corrigan JD, Harrison-Felix C, Bogner J, Dijkers M, Terrill MS, Whiteneck G.

1 Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. Arch
2 Phys Med Rehabil 2003;84:153–60. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50093>.

3
4 [49] Jourdan C, Bayen E, Bahrami S, Ghout I, Darnoux E, Azerad S, et al. Loss to Follow-
5 Up and Social Background in an Inception Cohort of Patients With Severe Traumatic Brain
6 Injury: Results From the PariS-TBI Study. J Head Trauma Rehabil 2016;31:E42-48.
7
8
9
10 <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000147>.

11
12 [50] Ruet A, Bayen E, Jourdan C, Ghout I, Meaude L, Lalanne A, et al. A Detailed
13 Overview of Long-Term Outcomes in Severe Traumatic Brain Injury Eight Years Post-injury.
14 Front Neurol 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00120>.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1

[Click here to access/download;Table;table1.docx](#) **Table 1. Cohort demographic, clinical and radiographic characteristics during intensive care unit stay.**

Parameters	All patients (n = 22)	“Unfavorable” recovery (GOSE 3–5) (n = 12)	“Favorable” recovery (GOSE 6–8) (n = 10)	P-values
<i>Demographic and clinical presentation</i>				
Sex (males), n (%)	19 (86)	10 (83)	9 (90)	0.650
Age (yr)	30 (13)	32 (15)	28 (10)	0.442
Right-handed, n (%)	16 (73)	10 (84)	6 (60)	0.840
Education status ^b	6 [5;7]	5 [4;7]	6 [5;7]	0.509
<i>Cause of TBI, n (%)</i>				
Assault	2 (9)	1 (8)	1 (10)	1
Motor vehicle accidents	15 (69)	8 (66)	7 (70)	1
Fall	5 (22)	3 (25)	2 (20)	1
Glasgow Coma Score ^c at admission	6 [3;10]	5 [3;7]	7 [3;12]	0.297
Worst Glasgow Coma Score during hospital stay	5 [3;7]	5 [3;6]	4 [3;8]	0.307
Glasgow Coma Score at the first MRI	7 [5;10]	7 [5;10]	8 [3;10]	0.699
Day with sedation	13 (6)	12 (6)	14 (6)	0.521
Duration of coma (in days)	25 [14;33]	31 [15;36]	16 [14;25]	0.105
Seizures during hospital stay	2 (11)	2 (20)	0 (0)	0.179
<i>Initial CT scan</i>				
Marshall grade ^d initial CT scan	2 [2;3]	2 [2;5]	2 [2;2]	0.162
<i>Location of injury, n (%)</i>				
Left hemisphere	4 (28)	3 (25)	1 (10)	0.593
Right hemisphere	3 (13)	1 (8)	2 (20)	0.380
Bilateral	15 (68)	8 (66)	7 (70)	0.863
Cerebellum lesion	2 (11)	1 (10)	1 (12.5)	0.866
<i>Category of injury, n (%)</i>				

Intracerebral hematoma	9 (50)	7 (70)	2 (25)	0.057
Extradural hematoma	5 (27)	3 (30)	2 (25)	0.813
Subdural hematoma	3 (16)	1 (10)	2 (25)	0.396
Sub-arachnoid hemorrhage	11 (61)	8 (80)	3 (37.5)	0.066
Petechial lesion	8 (44)	4 (40)	4 (50)	0.671
<i>Injury classification on basis of MRI at baseline</i>				
Whole-brain MRI lesion volume (mm ³)	797 [42;5903]	1367 [41;11475]	347 [38;9384]	0.890
Diffuse axonal injury ^e (grading)	2 [1;3]	2 [1;3]	1 [1;2]	0.297
Firsching Score ^f (grading)	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;1]	0.280

Data are expressed as mean (SD), median [IQR] or counts (%) when appropriate.

CT denotes computed tomography; GOSE, extended Glasgow outcome scale and MRI, magnetic resonance imaging.

^a *P*-value for patients with a “favorable” recovery (GOSE 6–8) versus those with “unfavorable” recovery (GOSE 3–5).

^b Education status is expressed as follow: 2: No diploma but able to read and write, 3: Middle school for at least two years; 4: Middle school until 9th grade; 5: High School; 6: High-School Diploma; 7: three-year university or technical degree.

^c Scores on the Glasgow Coma Scale range from 3 to 15, with lower scores indicating reduced levels of consciousness.

^d Marshall grade.

^e Diffuse axonal injury (grading).

^f Firsching Score (grading).

Table 2. Cohort clinical presentation at follow-up (chronic phase).

	All TBI patients (<i>n</i> = 22)	-“Unfavorable” recovery (GOSE 3-5) (<i>n</i> = 12)	“Favorable” recovery (GOSE 6-8) (<i>n</i> = 10)	<i>P</i> -value ^a
Clinical presentation at follow-up, <i>n</i> (%)				
Re-education process	8 (50)	7 (43)	1 (6)	0.008
Unable to work or only in sheltered workshop	12 (70)	9 (100)	3 (37)	0.009
Driving	9 (52)	3 (33)	6 (86)	0.036
Post-traumatic amnesia ^b	7 (46)	6 (66)	1 (15)	0.046
Seizures	5 (28)	2 (20)	3 (38)	0.410
Motor disabilities	9 (52)	6 (66)	6 (75)	0.186
Clinical and neuropsychological scores at follow-up ^c				
Episodic memory score (z-score)	-2.6 (2.7)	-4.4 (2.2)	-0.3 (1.3)	<0.001
Executive function score (z-score)	-4.0 (3.4)	-5.7 (3.2)	-1.8 (2.3)	0.018
Work memory Score (z-score)	-1.7 (2.6)	-2.7 (2.9)	-0.5 (1.7)	0.075
Attentional Score (z-score)	-4.4 (4.1)	-5.7 (4.9)	-2.7 (2.3)	0.080

Data are expressed as mean (SD) or counts (%) when appropriate.

^a *P*-value for patients with a “favorable” recovery (GOSE 6–8) vs those with “unfavorable” recovery (GOSE 3–5).

^b Presence of a post-traumatic amnesia longer than 60 days after traumatic brain injury.

^c All neuropsychological scores are detailed in the Supplementary material, Appendix 2.

Table3

[Click here to access/download;Table;table3.docx](#) **Table 3. Brain volume measurement at baseline (subacute phase) and follow-up (chronic phase).**

	Healthy controls (n = 11)	All TBI patients (n = 22)	-“Favorable” recovery (GOSE 6-8) (n = 10)	-“Unfavorable” recovery (GOSE 3-5) (n = 12)
Intracranial volume				
Estimated total intracranial volume (cm ³)	1440 [1270-1704]	1626 [1546-1676]	1647 [1531-1699]	1610 [1556-1677]
<i>At baseline^c</i>				
Whole grey matter	0.33 [0.30-0.35]	0.31 [0.29-0.32]	0.32 [0.30-0.33]	0.31 [0.28-0.32]
Whole white matter	0.31 [0.29-0.33]	0.29 [0.28-0.32]	0.29 [0.28-0.32]	0.29 [0.27-0.31]
Deep white matter tracts from JHU-ICBM Atlas ^d	0.09 [0.09-0.10]	0.09 [0.08-0.09]	0.10 [0.10-0.11]	0.10 [0.10-0.11]
Deep grey nuclear structures ^e	0.03 [0.02-0.03]	0.03 [0.02-0.03]	0.02 [0.03-0.03]	0.03 [0.02-0.03]
<i>At follow-up^c</i>				
Whole grey matter	0.33 [0.29-0.35]	0.30 [0.29-0.32]	0.31 [0.30-0.33]	0.30 [0.28-0.32]
Whole white matter	0.31 [0.29-0.33]	0.26 [0.25-0.28] ^{ab}	0.27 [0.26-0.29] ^{ab}	0.25 [0.25-0.27] ^{ab}
Deep white matter tracts from JHU-ICBM Atlas ^d	0.11 [0.10-0.12]	0.09 [0.09-0.10] ^{ab}	0.09 [0.09-0.10] ^{ab}	0.09 [0.09-0.10] ^{ab}
Deep grey nuclear structures ^e	0.03 [0.02-0.03]	0.02 [0.02-0.02] ^{ab}	0.02 [0.02-0.02] ^{ab}	0.02 [0.02-0.02] ^{ab}

Data are expressed as median (IQR).

^a P-value <0.05 versus healthy controls- ^b P-value <0.05 versus baseline and follow-up.

^c Intracranial volume data are divided by estimated total intracranial volume generated by FreeSurfer in order to consider head-size inter-subject variability.

^d Deep white matter tracts from Johns Hopkins University Atlas (Woolrich *et al.*, 2009).

^e Deep grey nuclear structures included left and right thalamus, caudate, putamen, pallidum and accumbens area.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1-page-001.jpg](#)

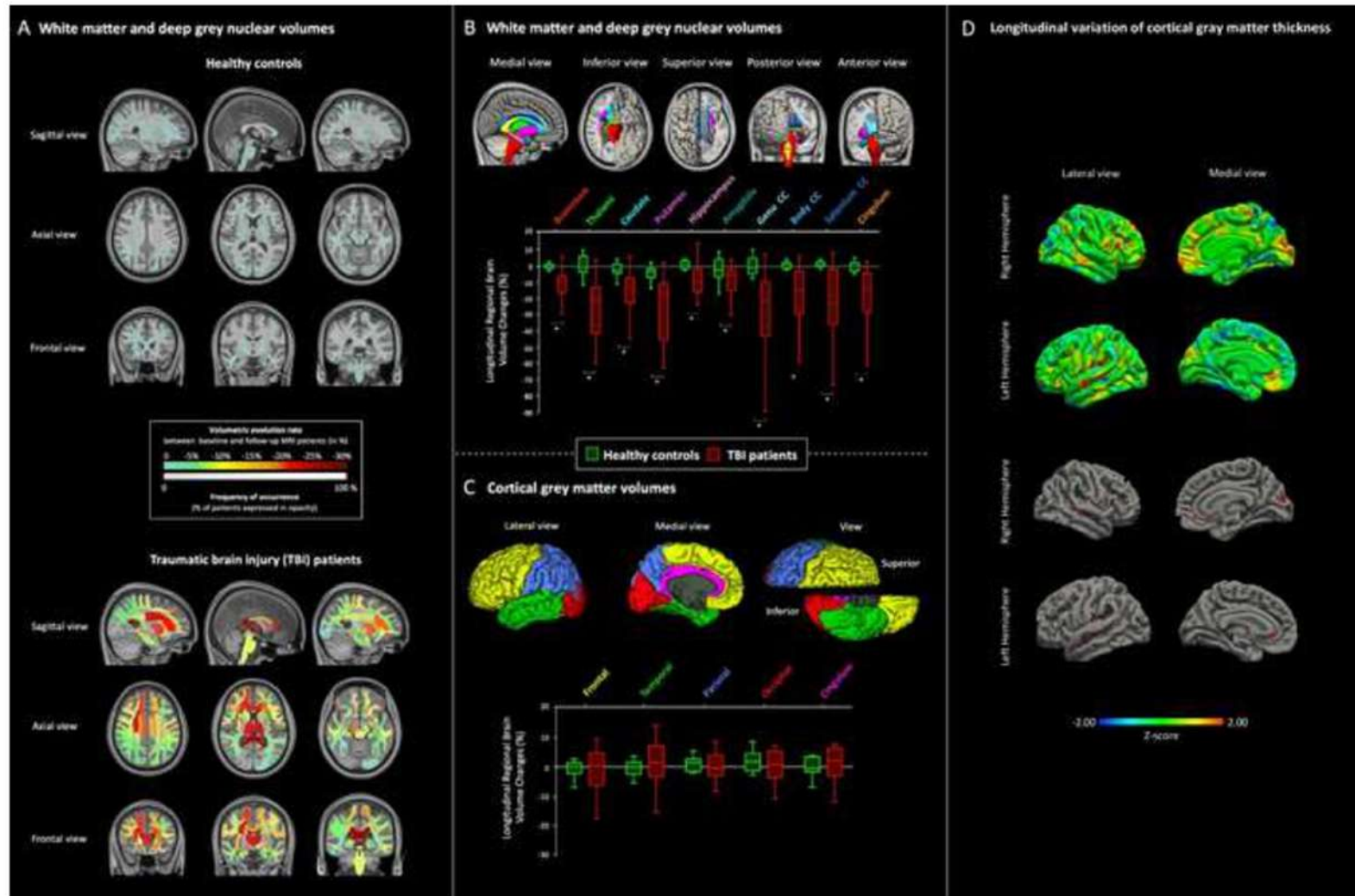


Figure 2

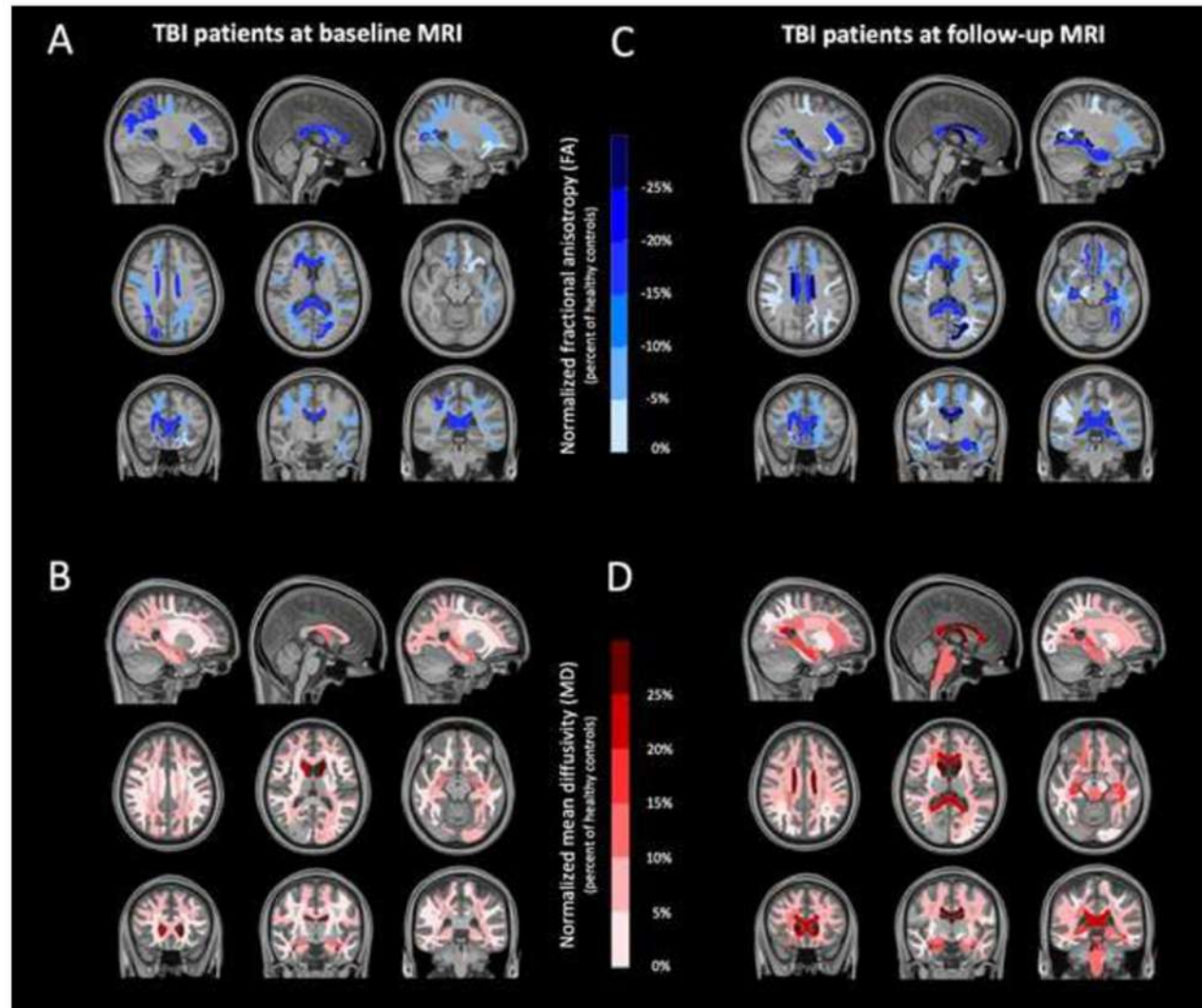
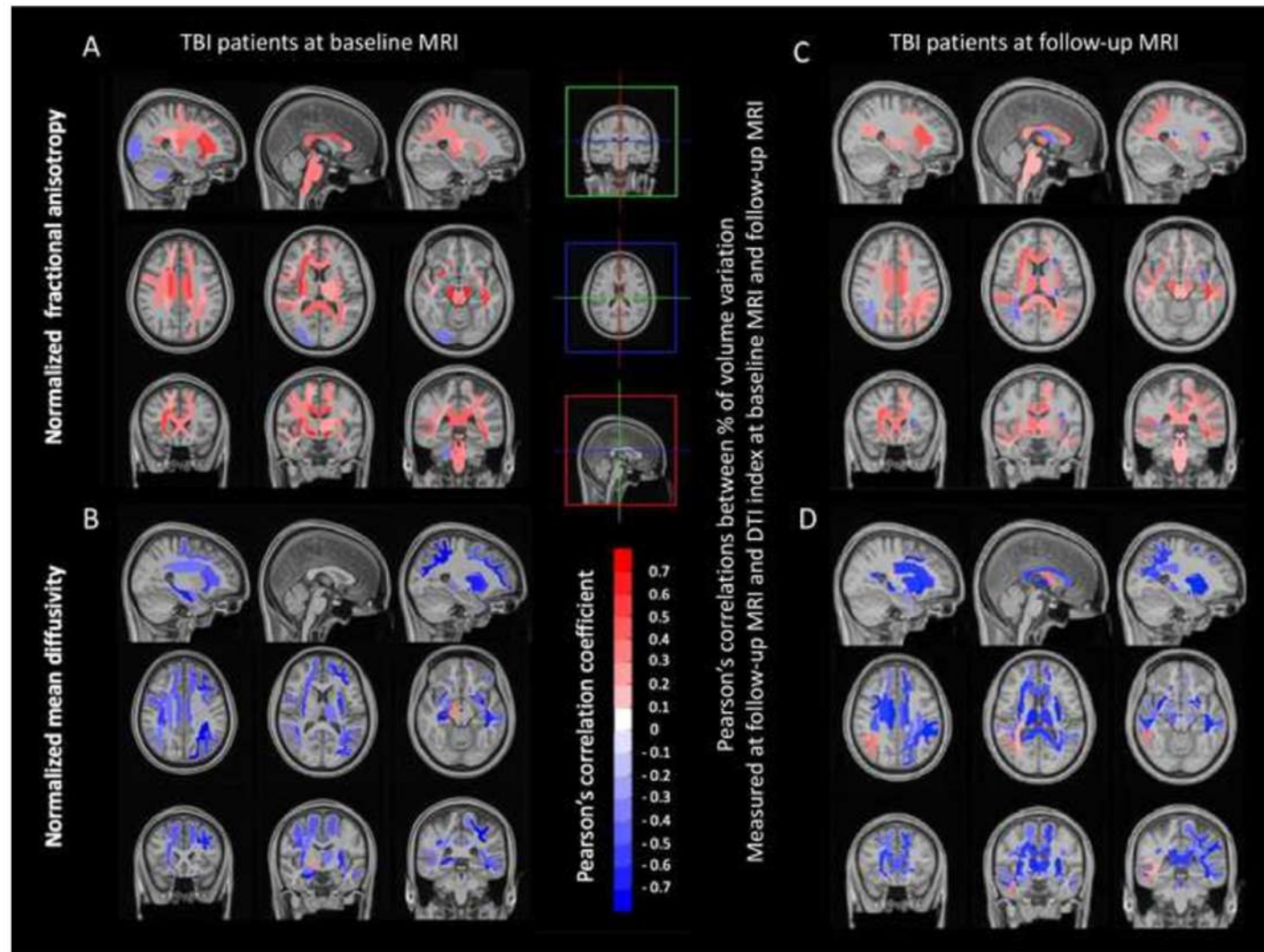
[Click here to access/download;Figure;Figure2-page-001.jpg](#)

Figure3

[Click here to access/download;Figure;Figure3-page-001.jpg](#)

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Appendix 1 - INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria:

At baseline

1. Age ≥ 18 years and ≤ 70 years
2. Traumatic Brain Injury in the last 7 days.
3. Admission to an intensive care unit.
4. Persisting unconsciousness at day 7 defined as the inability to obey verbal commands not attributed to sedation or aphasia.

At follow-up

5. Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) score ≥ 3 at follow-up.

Exclusion criteria:

1. Obvious or suspected pregnancy.
2. Coma explained by sedation.
3. MRI contraindication (e.g., pace maker, medical device incompatible with MRI, intraocular or cerebral metallic cluster).
4. Previous or additional neurological history (e.g., intracranial bleeding, stroke, tumor) susceptible to interference with the clinical outcome.
5. Severe hemodynamic failure precluding transport and MR scanning.
6. Severe respiratory failure precluding transport and MR scanning.
7. Confluent leukoaraiosis (defined on Fazekas scale \geq grade 4).
8. Severe impairment of vital functions and/or potentially life-threatening with a handicap prior to the event.
9. Refusal of the family.
10. Patient protected by the law (under supervision or trusteeship).

Appendix 2: Analysis of neuropsychological data: composite scores.

For the statistical analysis of neuropsychological test results, the different test scores were grouped into composite scores. The items were selected specifically based on what they measure and described on the literature. To achieve these scores, the weighted scores obtained in the various tests were transformed into z-scores. The results expressed in percentiles and standard scores were converted from conversion tables.[1] The composite scores were obtained by averaging the different z-scores of the tests used, then multiplying the mean by n (n being the number of variables used).

Episodic memory	<ul style="list-style-type: none"> - Logical Memory and Visual Reproduction subtests (Wechsler Memory Scale III, WMS III) [2] - 16-item cued and uncued memory test (RLRI) [3,4]
Executive functions	<ul style="list-style-type: none"> - Stroop: interference score [5] - Trail Making Test A & B [6,7] - Tower of London Task (Shallice, 1982; Schaefer-Courcot <i>et al.</i>, 1996) - Verbal fluency tests « p » [10]
Working memory	<ul style="list-style-type: none"> - Spatial span subtest (WMS III) [2] - Digit span subtest (Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III) [11] - Paced Auditory Serial Addition Test (good answers score) (PASAT, 4 seconds version) [12]
Attention	<ul style="list-style-type: none"> - Test of Attentional Performance, TAP (version 2.3) [13] - PASAT [12]

REFERENCES

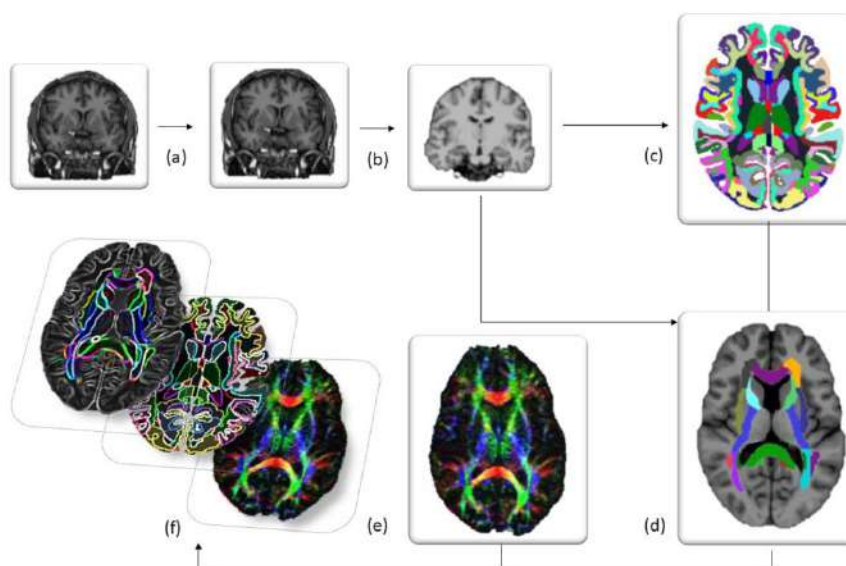
- [1] Pindling. Appendix - z-score percentile for normal distribution n.d.
https://www.pindling.org/Math/Learning/Basic_Math/Examples/supplimentary/Appendix_G_z_score/z_scores.htm (accessed September 17, 2018).
- [2] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition and Wechsler Memory Scale—Third Edition technical manual. San Antonio TX Psychol Corp 1997.
- [3] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) 2004.
- [4] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–900.
- [5] Golden CJ. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology. CC Thomas; 1978.
- [6] Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. Groupe de Boeck; 2008.
- [7] Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203–14.
- [8] Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982;298:199–209.
- [9] SCHAEFER-COURCOT F, Martin Y, Rousseaux M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc Orthophonique* 1996;34:119–40.
- [10] Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:S119–27.
- [11] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.

[12] Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44:367–73.

[13] Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention version 2.2. Herzogenrath Vera Fimm Psychol Testsysteme 2010.

Appendix 3 - DETAILS OF POST-PROCESSING STEPS

Initially, all baseline and follow-up acquisitions were cross-sectionally processed using the "recon-all" processing stream with default parameters.[1,2] This includes motion correction, removal of nonbrain tissue, automated Talairach transformation, intensity correction, volumetric segmentation,[3] cortical surface reconstruction[1,2,4] and parcellation[5,6]. After the automated reconstruction of all participants, volumes were visually inspected for misclassifications during the reconstruction process. In order to extract reliable longitudinal cortical volume, thickness and area change estimates, the cross-sectional processed images were subsequently run through the longitudinal stream in FreeSurfer using an unbiased within-subject template volume computed using inverse consistent registration.[7,8] The within-subject template was used as initial guess of several segmentation and reconstruction steps (Talairach transforms, atlas registration and parcellations) for processing at each time point. The processing pipeline generated 68 cortical volumes (34 from each hemisphere) and 121 subcortical volumes for volumetric analysis. Cortical and subcortical volumetric measures from the right and left hemispheres were averaged.[9] Abnormal FLAIR-hyperintensity, i.e. contusions, were automatically segmented on the FLAIR images using k-nearest neighbors classification with tissue type priors.[10] Hematoma were manually drawn with Freeview ([https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/UpdateFreeview; version 2.0](https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/UpdateFreeview;version2.0)). Hematoma and contusions were used to compute whole-brain MRI lesion volume. A deformation-based morphometry technique was also used in order to apply longitudinal voxelwise analysis between baseline and follow-up MRI.[11] Details of post-processing steps are summarized in the following material.



MRI post-processing was executed as followed:

- a. Denoising using Spatially Adaptive Non-Local Means (SANLM) denoising filter from Computational Anatomy Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>). [12]
- b. Brain Extraction using Functional MRI of the Brain (FMRIB) software library package 5.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>).
- c. Freesurfer v.6.0. pipeline producing masks of all region of interest (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) when failure was screened at the quality check, manual segmentation was done.
- d. Linear and nonlinear registration of John Hopkins University (JHU) Anatomic mask with the University College London's NiftyReg (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>).
- e. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) maps were computed using the diffusion tensor model with the FSL DTIFIT algorithm.[13] After subsequent linear and nonlinear registration on the 3DT1 with the NiftySEG tool (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>; version 1.3.9.).
- f. Averaging Diffusion Tensor Imaging values within the Freesurfer and JHU masks.

REFERENCES

- [1] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–94.
<https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>.
- [2] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage* 1999;9:195–207.
<https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>.
- [3] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.
- [4] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:11050–5.
<https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>.
- [5] Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 2004;23:S69–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>.
- [6] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31:968–80.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- [7] Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61:1402.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>.
- [8] Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a

robust approach. *NeuroImage* 2010;53:1181–96.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>.

[9] Westman E, Aguilar C, Muehlboeck J-S, Simmons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* 2013;26:9–23. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0246-x>.

[10] Iorio M, Spalletta G, Chiapponi C, Luccichenti G, Cacciari C, Orfei MD, et al. White matter hyperintensities segmentation: a new semi-automated method. *Front Aging Neurosci* 2013;5:76.

[11] Cole JH, Jolly A, de Simoni S, Bourke N, Patel MC, Scott G, et al. Spatial patterns of progressive brain volume loss after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain* 2018;141:822–36.

[12] Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;31:192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>.

[13] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208–19.

Appendix 4 - DETAILS OF STATISTICAL ANALYSIS

d Cohen's effect size calculation

In order to compare the magnitude of differences among TBI patients and HC in terms of rates of atrophy, effect sizes were computed using Cohen's *d* for those regions of interest with greater rates of atrophy. The clinical relevance of these effect size computations was evaluated by power calculations to determine the sample size needed for a theoretical clinical trial. Sample size estimates needed to detect both a 25% and a 50% treatment effect were performed. All calculations incorporated the assumption that a clinical trial should have 80% power to detect a treatment effect, with a two-tailed 5% level of significance.

SVM Classifier

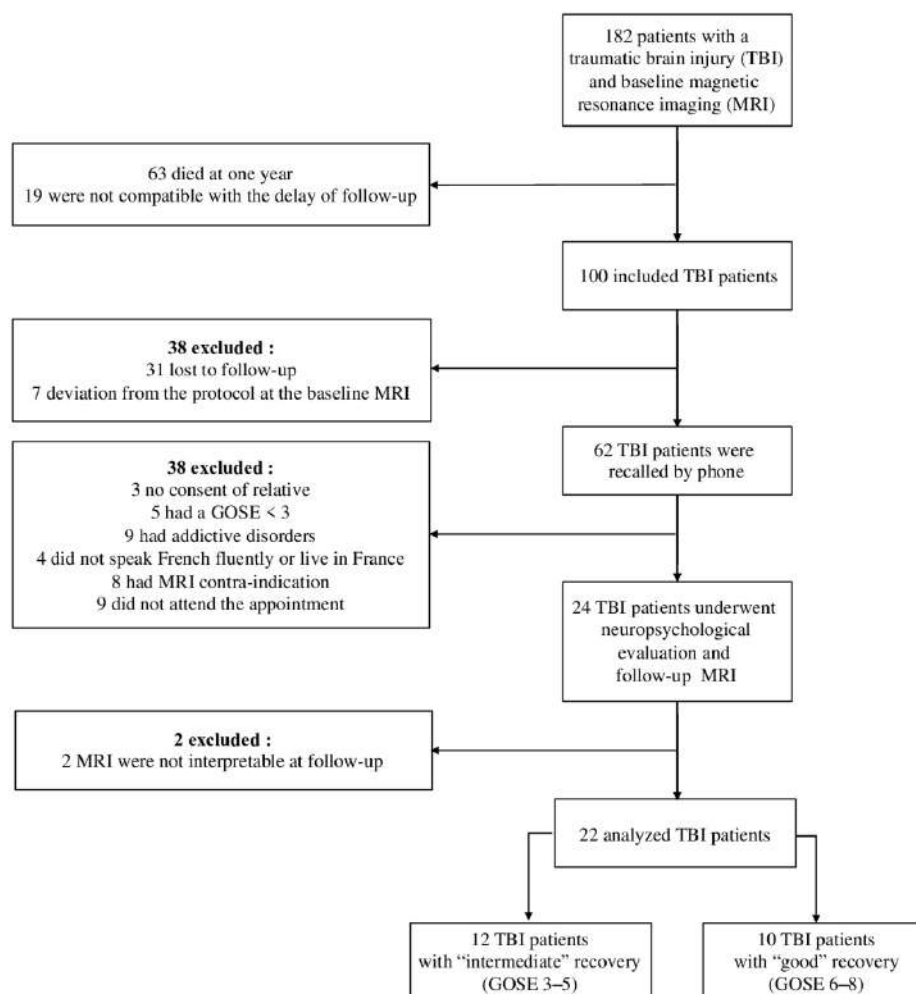
SVM classification approach was conducted using open-source packages including Scikit-learn (version 0.16.1, <http://scikit-learn.org/stable/index.html>). These two last methodological points are detailed in the Supplementary material. as follows: in the N-dimensional space corresponding to the N features of interest, the goal was to find an optimum hyperplane that separates the two groups.[1] The equation of this hyperplane provides weighting coefficients that can be visualized if, for instance, the features correspond to specific brain regions. The method depends on two regularization parameters that we optimized by an exhaustive search and by selecting the best area under the curve of the receiver-operating characteristic (ROC_{AUC}) through a shuffle split cross validation. To avoid the curse of dimensionality, a univariate feature selection step was performed to obtain an optimal number of features relating to ROC_{AUC} score, sensitivity and specificity for predicting intermediate neurological recovery (GOSE 3–5).

REFERENCES

- [1] Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res* 2011;12:2825–30.

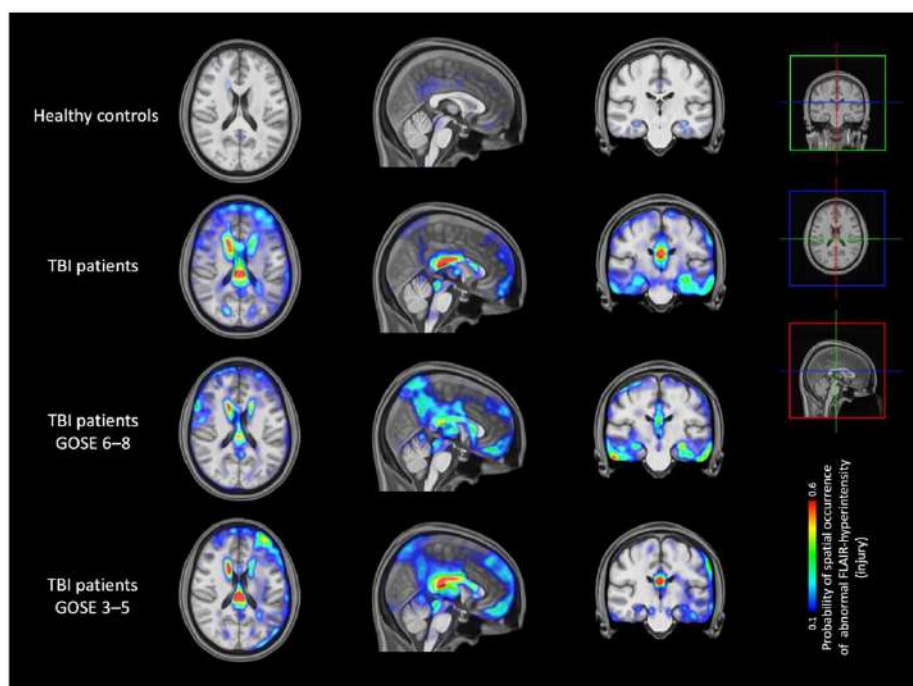
Supplementary Figure 1. Flow diagram of the long-term MRI follow-up study.

GOSE = extended Glasgow outcome scale.



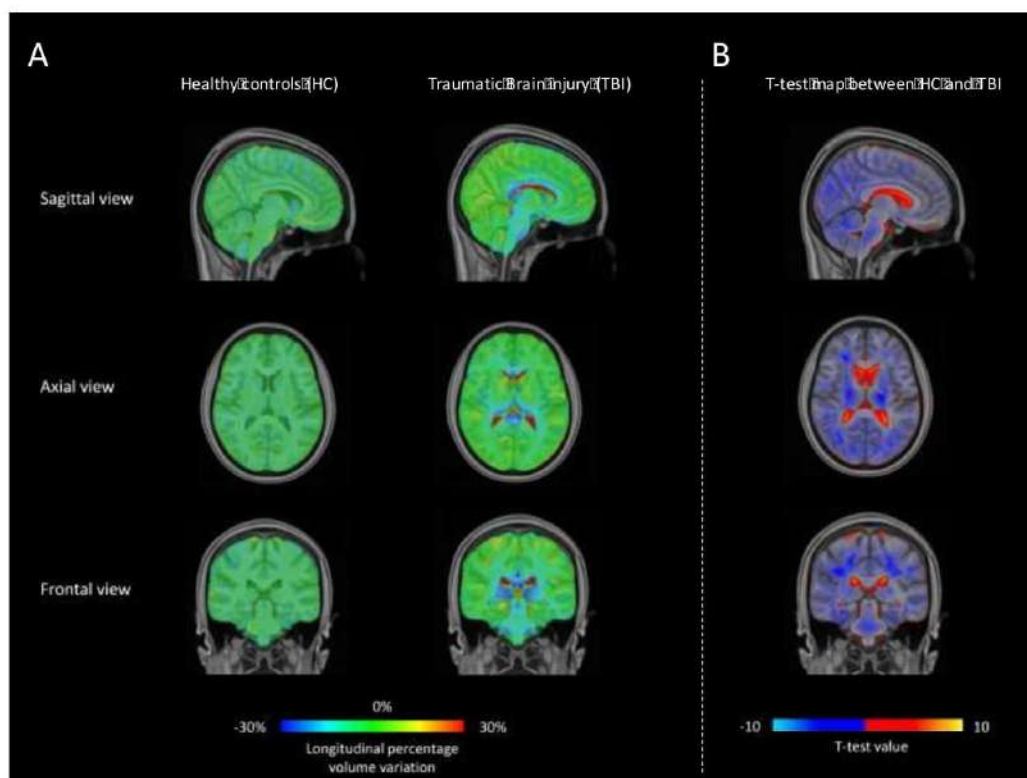
Supplementary Figure 2. Baseline regional differences in voxelwise distribution of abnormal FLAIR-hyperintensity.

Results from the automated algorithm for segmentation of abnormal hyperintensity detected on the baseline T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence in healthy controls (n = 11), traumatic brain injury patients (n = 22) and in the subgroups of patients with “favorable” recovery (GOSE 6–8; n = 10) and “unfavorable” recovery (GOSE 3–5; n = 12). The color scale indicates the probability of abnormal FLAIR hyperintensity overlap at a given voxel across patients and is overlaid on selected sagittal, coronal and axial slices of a brain T1-template. Display thresholds for both overlap maps are from 10 to 60%. TBI = traumatic brain injury patients; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery. All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).



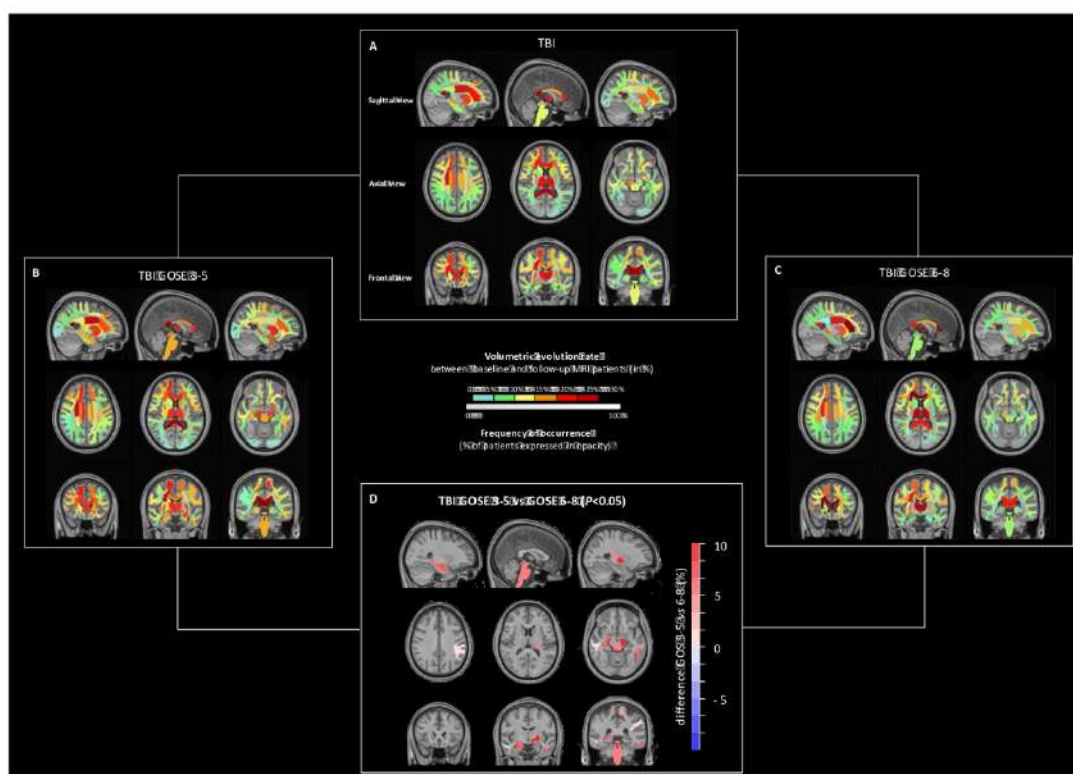
Supplementary Figure 3. Voxelwise longitudinal volume variations and comparison for T1-weighted magnetic resonance imaging.

(A) Voxelwise longitudinal volume variations in healthy controls (HC) and Traumatic Brain Injury (TBI) patients between baseline MRI (subacute phase) and follow-up MRI (chronic phase). The results are expressed as percentage of volumetric variation according to a colorimetric scale correction overlaid on selected sagittal, coronal, and axial slices of a brain T1-template. (B) The colored bar represents t -values from t -test after multiple comparison correction by false discovery rate (FDR)[16] with 500 permutations. Longitudinal changes are seen in TBI with increased lateral ventricles and subarachnoid space volumes (red areas) and reduced deep white matter tracts, thalami and brainstem volumes (blue areas). There is no region showing increased in grey or white matter volume in the TBI patients. All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).



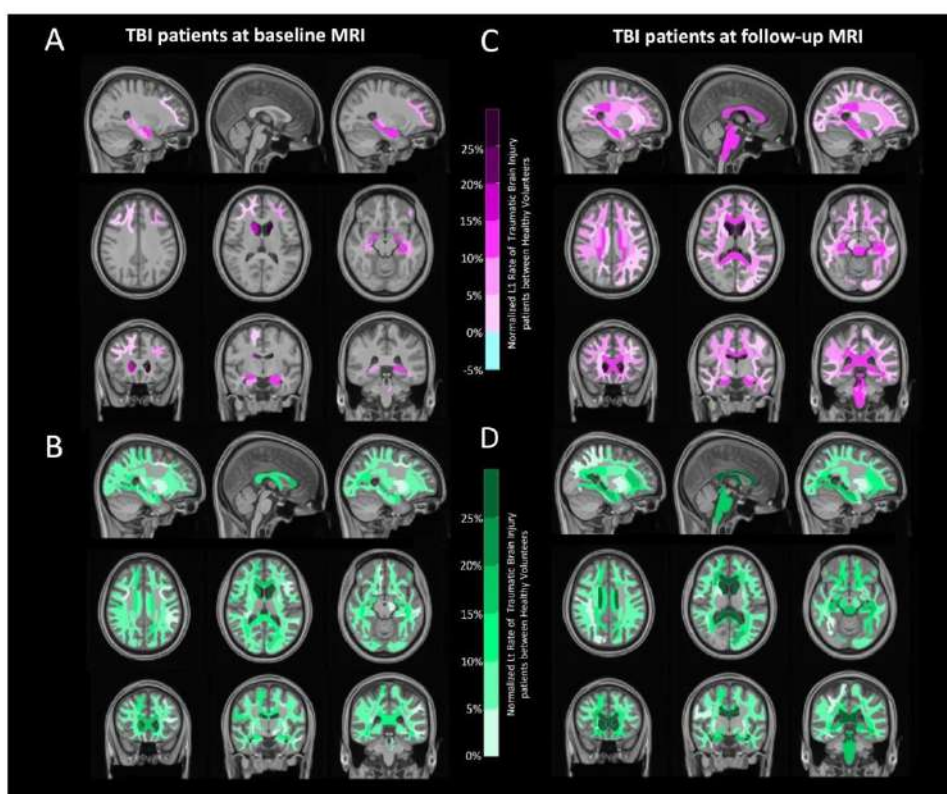
Supplementary Figure 4. Longitudinal comparison of brain volume variations between GOSE 3–5 vs GOSE 6–8.

Atrophy in individual white matter and deep grey nuclear structures in traumatic brain injury patients (A), GOSE 3–5 (B) and GOSE 6–8 (C). The results are expressed as percentage of volumetric variation between baseline MRI (subacute phase) and follow-up MRI (chronic phase) in each region of interest according to a colorimetric scale without false discovery rate (FDR) correction and with frequency occurrence expressed in scale of opacity overlaid on selected sagittal, coronal, and axial slices of a brain T1-template. (D) Region of interest in GOSE 3–5 with significant higher volume loss compared to GOSE 6–8. TBI = traumatic brain injury. All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).



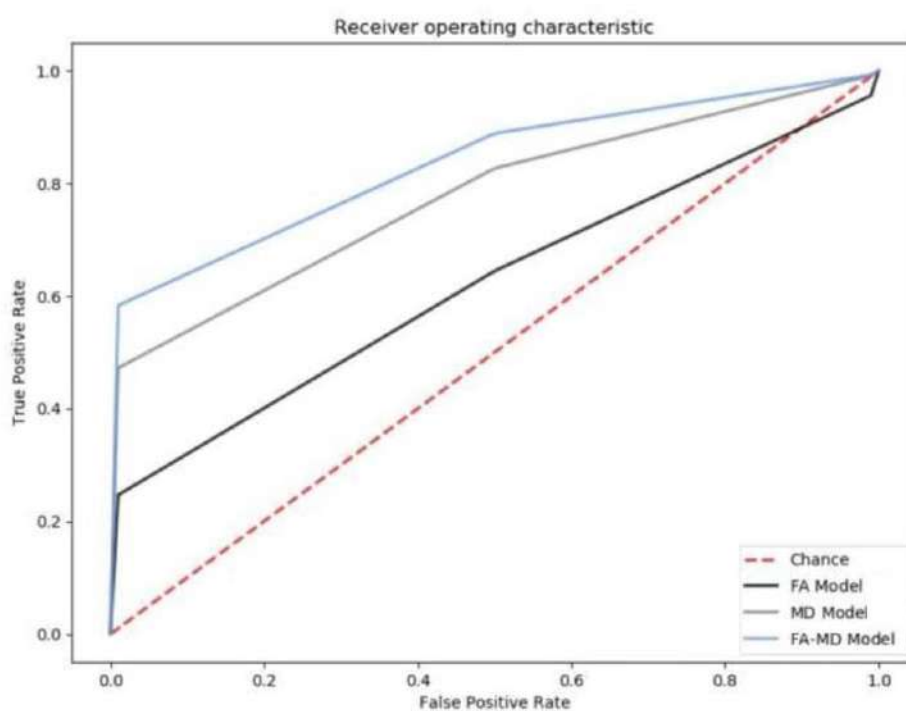
Supplementary Figure 5. Brain maps of normalized of DTI index.

Axial diffusivity (A and C) and radial diffusivity (B-D) in white matter of traumatic brain injury (TBI) patients measured at baseline (subacute phase) (A-B) and at follow-up (chronic phase) MRI (C-D). All images are in radiological convention (left side of the image is right side of the brain).



Supplementary Figure 6. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curves generated from SVM models.

Area Under the Curve (AUC) generated from Diffusion Tensor Imaging (DTI) measurement with Fractional anisotropy (FA, black line), Mean Diffusivity (MD, grey line), and computed score with FA and MD (blue line) including 35 features at subacute phase to predict intermediate functional outcome (GOSE 3–5). List of features is detailed bellow. FA= Fractional anisotropy; MD = Mean Diffusivity.



List of the features involved in the SVM model :

FA model (20 region of interest):		MD model (15 region of interest) :
1. Right caudal middle frontal	16. Right superior longitudinal fasciculus	1. Left caudate
2. Left caudal anterior cingulate	17. Right tapetum	2. Left thalamus
3. Left isthmus cingulate	18. Fornix	3. Right thalamus
4. Left posterior cingulate	19. Left retrolenticular part limb of internal capsule	4. Right amygdala
5. Right posterior cingulate	20. Left cerebral peduncle	5. Right superior frontal
6. Right middle temporal		6. Right rostral middle frontal
7. Right precentral		7. Right parahippocampal
8. Right paracentral		8. Left caudal anterior cingulate
9. Right precuneus		9. Right caudal anterior cingulate
10. Right pericalcarine		10. Right rostral anterior cingulate
11. Left pericalcarine		11. Genu of corpus callosum
12. Left lingual		12. Body of corpus callosum
13. Right lingual		13. Right posterior corona radiata
14. Body of corpus callosum		14. Left posterior corona radiata
15. Splenium of corpus callosum		15. Right sagittal stratum

Supplementary Table 1. Acquisition parameters for each MR scanner.

MR Scanner	Manufacturer Model	GE Medical Systems Signa HDxt HD23.0_V01_1210.a 8ch HR BRAIN (8)	GE Medical Systems Signa HDxt 15.0_M4_0910.a 8ch HR BRAIN (8)	GE Medical Systems Signa HDx 14.0_M5_0737.f 8ch HR BRAIN (8)	GE Medical Systems Signa EXCITE 11.1_M4_0818.a Head coil (8)	GE Medical Systems Genesis Signa 11 Head coil (8)				
	Magnetic Field Strength (tesla)	3	3	3	1.5	1.5				
T1 3D	Orientation plane (type)	Sagittal	Axial	Axial	Axial	Axial				
	Slices (n)	146	154	154	156	124				
	Thickness (mm)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2				
	Number of averages (n)	1	1	1	1	1				
	TR/TE/TI (ms)	7.14/3.09/380	7.124/3.1/380	7.224/3.1/380	10.5/2.2/600	10.5/2.2/600				
	Bandwidth (Hz)	122	122	122	97	97				
	Matrix	288 x 224	288 x 224	288 x 224	256 x 256	256 x 256				
	FOV (cm)	14 x 11	14 x 11	14 x 11	24 x 24	24 x 24				
Flip angle (°)	15	15	15	10	10					
T2 GRE or SWAN	Orientation plane (type)	Axial (SWAN)	Axial (GRE)	Axial (GRE)	Axial (GRE)	Axial (GRE)				
	Slices (n)	112	30	30	29	28				
	Thickness (mm)	2.6	5	5	5	5				
	Number of averages (n)	0.69	1	1	1	1				
	TR/TE (ms)	47.3/25	782.5/12.6	778/12.6	300/15	500/15				
	Bandwidth (Hz)	244	162	162	97	122				
	Matrix	320 x 224	320 x 200	320 x 200	256 x 256	256 x 256				
	FOV (cm)	13 x 9	15 x 9	15 x 9	24 x 24	24 x 24				
Flip angle (°)	20	20	20	30	30					
T2 FLAIR	Orientation plane	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial				
	Slices (n)	45	30	27	28	24				
	Thickness (mm)	3	5	5	5	5				
	Number of averages (n)	1	1	1	0.5	0.5				
	TR/TE/TI (ms)	9000/152.5/2250	9002/152.74/2250	9002/154.5/2250	10002/145.1/2200	10004/159.5/2200				
	Bandwidth (Hz)	139	139	139	97	244				
	Matrix	352 x 224	352 x 224	352 x 224	320 x 192	320 x 192				
	FOV (cm)	16 x 10	16 x 10	16 x 10	15 x 9	30 x 18				
Flip angle (°)	90	90	90	90	90					
DTI	Orientation plane	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial
	Slices (n)	2856	2550	637	2601	564	564	648	480	480
	Gradient directions (n)	50	50	12	50	11	11	23	23	23
	Baseline scans at b = 0	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	B-value (s/mm ²)	1000	1000	1000	1000	900	900	700	700	700
	Thickness (mm)	2.5	2.5	3	2.5	3	3	5	3	3
	Number of averages (n)	1	1	1	1	4	4	2	5	5
	TR/TE (ms)	14000/8.5	14000/8.5	1400/81.9	14000/74.5	13000/81	13000/85.9	8000/79.5	8000/84.9	8000/84.9
	Bandwidth (Hz)	1953	1953	1953	1953	1953	1953	1953	882	882
	Matrix	128 x 128	128 x 128	128 x 128	128 x 128	96 x 96	96 x 96	128 x 128	128 x 128	128 x 128
	FOV (cm)	14 x 14	14 x 14	14 x 14	13 x 13	10 x 10	10 x 10	16 x 16	16 x 16	16 x 16
Flip angle (°)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	

DTI denotes Diffusion Tensor Imaging; FLAIR, Fluid-Attenuated Inversion Recovery; FOV, Field Of View; GRE, Gradient-Recalled Echo;

SWAN, Susceptibility-Weighted Angiography; MR, Magnetic Resonance.

Supplementary Table 3. Effect calculation and sample size determination using the Cohen d method according to the region of interest studied.

Region of interest	Effect size Cohen d	Sample size determination
Deep grey nuclei	2.84	31
JHU white matter	1.82	76
Whole white matter	1.61	97
Genu of corpus callosum	1.57	102
Body of corpus callosum	1.54	105
Splenium of corpus callosum	1.60	98
Left cingulum	1.34	140
Right cingulum	1.54	106
Left thalamus	2.16	54
Right thalamus	1.96	65
Brainstem	1.55	104

In order to compare the magnitude of the differences among the groups in terms of rates of atrophy, effect sizes were computed for those ROIs with greater rates of atrophy on the basis of the post hoc comparisons. The effect size was measured using the Cohen d.[15] The clinical relevance of these effect size calculations was evaluated by power calculations to determine the sample size needed for a theoretical clinical trial that used the three with the largest effect size. Sample size estimates needed to detect both a 25% and a 50% treatment effect were performed. All calculations incorporated the assumption that a clinical trial should have 80% power to detect a treatment effect, with a two-tailed 5% level of significance.

Supplementary Table 2. Diffusion tensor imaging healthy controls results for each MR scanner.

	Healthy controls (N=37)	Fractional Anisotropy (FA)			Mean Diffusivity (MD)		
		Whole	Whole	Whole	Whole	Whole	Whole
		Brain	White Matter	Gray Matter	Brain	White Matter	Gray Matter
					<i>10⁻⁴ mm²/s</i>		
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 81	5	0.251(0.010)	0.362(0.015)	0.142(0.005)	8.01(0.29)	7.25(0.24)	8.75(0.41)
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 85.9	7	0.250(0.014)	0.369(0.016)	0.140(0.020)	9.11(0.37)	8.10(0.09)	10.05(0.71)
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 79.5	5	0.243(0.005)	0.337(0.006)	0.152(0.011)	8.43(0.16)	7.58(0.10)	9.26(0.40)
(GE-Genesis Signa; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 84.9	10	0.226(0.015)	0.317(0.019)	0.137(0.11)	9.24(0.36)	8.37(0.25)	10.04(0.45)
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 50 Directions Te 74.5	5	0.292(0.013)	0.423(0.014)	0.174(0.006)	8.61(0.26)	8.08(0.17)	9.09(0.34)
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 12 Directions Te 73.1	5	0.269(0.015)	0.387(0.018)	0.162(0.008)	8.65(0.33)	7.99(0.19)	9.25(0.45)

GE, General Electric.

Results are means (SD).

ARTICLE 2

TYPE D'ARTICLE: Article original.

TITRE: *“Memory impairment associated with Papez circuit lesions in patients with severe traumatic brain injury assessed by diffuse tensor imaging and volumetric MRI analysis.”*

STATUT: Prépublication (*preprint*).

REVUE: bioRxiv.

DATE: 22 Octobre 2021.

RESUME

INTRODUCTION: Le circuit de Papez est composé de structures profondes du système limbique et soutient la fonction de mémoire épisodique. Les modélisations biomécaniques suggèrent que ce circuit est particulièrement exposé aux forces de cisaillement lors de lésions cérébrales traumatiques. Des études récentes ont montré la pertinence de l'utilisation de l'IRM comprenant un DTI pour améliorer l'exploration radiologique des patients souffrant de TC. L'étude des relations entre les mesures IRM dans ce circuit spécifique et les troubles de la mémoire résultant d'un TC reste peu documenté.

OBJECTIF: Établir un lien entre les mesures IRM du circuit de Papez et les troubles de la mémoire épisodique (TME) chez les patients atteints de TC, et évaluer la pertinence de l'IRM pour diagnostiquer les TME consécutives à un TC.

MATERIELS & METHODES : Il s'agit d'une étude observationnelle prospective portant sur des patients ayant subi un TC grave (2006-2012) qui ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique et d'une IRM cérébrale multiparamétrique à distance du traumatisme. Les patients ont été classés par le neuropsychologue en deux groupes : ceux présentant une altération de la mémoire épisodique (TME+) et ceux sans altération (TME-). Nous avons procédé à une délimitation anatomique du circuit de Papez et de ses sous-régions. Nous avons extrait les mesures IRM dans chacune de ces régions et avons comparé statistiquement les patients TME+ et TME-. La même méthodologie a été appliquée à un groupe témoin de 50 volontaires sains (VS) afin de comparer nos résultats sur les TC à des valeurs normatives.

CRITERES DE JUGEMENTS: La fraction d'anisotropie normalisée (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité radiale (RD) et la diffusivité axiale (AD) étaient extraites à partir du DTI. Le volume du circuit de Papez était calculé à partir de l'IRM anatomique.

RESULTATS: Sur la période d'étude (2009-2016), 100 patients ont reçu une IRM et une évaluation neuropsychologique 63±22 mois après le TC initial. Les patients TME+ avaient des valeurs de FA significativement plus basses et des valeurs de MD, RD et AD plus élevées que les TME- et VS dans le circuit de Papez. Les mesures de volume n'ont montré aucune différence entre les patients TME+ et TME-. Nous reportons également les comparaisons statistiques entre les groupes pour chaque sous-régions du circuit de Papez. L'intérêt des mesures IRM dans le circuit de Papez pour aider au diagnostic de TME chez les patients souffrant de TC grave a été confirmé par un modèle multivarié combinant les données cliniques de base et les caractéristiques IRM.

CONCLUSIONS: Notre étude montre une incidence élevée de lésions du circuit de Papez suite à un TC grave associé à des troubles de la mémoire épisodique. Nos résultats suggèrent que les mesures IRM du circuit de Papez sont pertinentes pour le diagnostic de TME chez les patients ayant subi un TC grave.

TITLE PAGE

RESEARCH ARTICLE:

Title: Memory impairment associated with Papez circuit lesions in patients with severe traumatic brain injury assessed by diffuse tensor imaging and volumetric MRI analysis.

Character count title: 134/150

Word count abstract: 400/400

Word count manuscript: 2839/3000

Number of references: 46/50

Number of Tables and Figures: 5/5

Authors: Pierre Simeone, MD^{a,b}; Guillaume Auzias, PhD^b; Blandine Lesimple, Meng^c; Elissa Feghaly, Meng^b; Julien Lefèvre, PhD^b; Sylvain Takerkart, PhD^b; Olivier Coulon, PhD^b; Grégory Torkomian, Meng^d; Valentine Battisti, PhD^d; Alice Jacquens, MD^d; David Couret, MD, PhD^e; Lionel Naccache, MD, PhD^f; Salah Boussen, MD, PhD^{a,g}; Eleonore Bayen, MD, PhD^h; Nicolas Bruder, MD, PhD^a; Vincent Perlberg, PhDⁱ; Louis Puybasset, MD, PhD^{c,d}; Lionel Velly MD, PhD^{a,b*}

^a Aix Marseille University, AP-HM, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Timone, Marseille, France

^b Aix Marseille University, CNRS, Inst Neurosci Timone, UMR7289, Marseille, France

^c Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, 75006, Paris, France

^d Sorbonne Université, AP-HP, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75006, Paris, France

^e Réunion University, Neurocritical Care Unit, Hospital Saint-Pierre, BP350, Saint-Pierre, 97448, La Réunion, France

^f Sorbonne Université, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, PICNIC LAB, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75006, Paris, France

^g Aix Marseille University, IFSTTAR, LBA UMR_T 24, 13916, Marseille, France

^h Service de Médecine Physique et Réadaptation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France

ⁱ BrainTale SAS (V.P.), 75013, Paris, France

Corresponding author: Lionel Velly, Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Timone, 264 rue saint Pierre, 13005 CEDEX 5 Marseille, France. Tel: 00 33 (0)6 09 54 10 43; fax 00 33 (0)4 91 38 58 50;
e-mail: lionel.velly@ap-hm.fr

Statistical analysis: Statistical analysis was made by Pierre Simeone, MD and Guillaume Auzias, PhD. From Aix Marseille University, AP-HM, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine (P.S.), University Hospital Timone, Marseille, France; Aix Marseille University, CNRS (P.S., G.A.), Inst Neurosci Timone, UMR7289, Marseille, France;

Short Title: Papez circuit lesion and memory impairment after TBI

Issue Section: Research / Original investigation

KEY POINTS

Question: Is episodic memory impairment associated with lesions in Papez circuit in severe traumatic brain injury patients?

Findings: In this cohort study, 100 patients with severe traumatic brain injury did undergo neuropsychological assessment and multiparametric brain MRI five years after the trauma. Episodic memory impairment was specifically associated with diffusion tensor imaging abnormalities of the Papez circuit.

Meaning: MRI measurements of the Papez circuit provide relevant information to refine the diagnostic of episodic memory impairment in severe TBI.

ABSTRACT

IMPORTANCE: Papez circuit is composed of deep structures of the limbic system which supports episodic memory. Biomechanical modelling suggests that this circuit is particularly exposed to shear forces during traumatic brain injury (TBI). Recent studies showed the relevance of MRI-derived measures for improving diagnosis and adapt care of TBI patients. However, the relationship between MRI measures in this specific circuit and memory disorders resulting from TBI remains poorly documented.

OBJECTIVE: To relate MRI measurements of the Papez circuit to episodic memory impairment (EMI) in TBI patients, and to assess the relevance of MRI to diagnose EMI consecutive to TBI.

DESIGN, SETTING AND PARTICIPANTS: This is a prospective observational study with severe TBI patients enrolled (2006-2012) who did receive neuropsychological assessment and multiparametric brain MRI at distance from the trauma. Patients were classified by neuropsychologist into two groups: those showing an episodic memory impairment (EMI+) and those without impairment (EMI-). We defined an anatomical delineation of the Papez circuit and its sub regions. We extracted MRI measurements in each of these regions and compared statistically between EMI+ and EMI- patients. The same methodology was applied to a control group of 50 healthy controls (HC) to compare with normative values.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Normalized fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) were derived from diffusion tensor imaging (DTI) data. The volume of the Papez circuit was extracted from anatomical MRI.

RESULTS: Over the study period (2009-2016), 100 patients received an MRI and a neuropsychological assessment 63 ± 22 months after the initial TBI. Patients EMI+ had significantly lower FA and higher MD, RD and AD values than the EMI- and HC in the Papez circuit. Volume

measurements showed no difference between EMI+ and EMI-. We also reported abnormalities pattern across sub regions of this circuit between EMI+ and EMI-. The potential of MRI measures in Papez circuit to help diagnosis of EMI in severe TBI patients was confirmed by a multivariate model combining clinical data at baseline and MRI features.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Our study shows a high incidence of damage to the Papez circuit following severe TBI associated with episodic memory impairments. MRI measures of the Papez circuit constitute relevant information for the diagnosis of EMI in severe TBI patients.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT00577954. Registered on October 2006.

Key words: traumatic brain injury; magnetic resonance imaging; papez circuit; memory impairment; outcome; neurodegeneration.

TEXT**Introduction**

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death and disability in Western countries¹. Up to 80%² of severe TBI patients will present physical, cognitive and psychological disability.² Predominant cognitive disorders on executive functions, mood, memory and attention severely handicap these patients and seriously compromise social, family and professional reintegration with an underestimated socio-economic impact³. Diffusion Tensor Imaging (DTI) is an MRI technique that allows to detect abnormal white matter microstructure resulting from TBI which could allow to understand the pathophysiological mechanisms. Some works showed that DTI could refine the prognosis as in prognostication for cardiocirculatory arrest.⁴ Some studies evaluated the occurrence of brain atrophy in moderate to severe TBI.⁵⁻¹⁴ Biomechanical modeling suggested that deep circuits are particularly exposed to shear forces during TBI.¹⁵ The Papez circuit is a portion of the limbic system particularly involved in episodic memory function.^{16,17,18} The objective of this prospective observational study was to characterize the integrity of the Papez circuit with DTI and volumetry using MRI in severe TBI with episodic memory impairment.

Materials and methods**Study population**

Severe TBI patients were enrolled in this study between October 2006 and April 2013. Neuropsychological features were assessed at the university hospital Pitié-Salpêtrière

between April 2014 and September 2016. This was a prospective observational study conducted as part of a larger trial named MRI-COMA (*assessing outcome with multimodal MRI of comatose patients of various origin*; NCT00577954). TBI patients were eligible for inclusion if they were unconscious at day 7 after the initial injury (defined as the inability to obey verbal commands not attributed to sedation or aphasia). Inclusion criteria are detailed in supplementary materials. If patients were unable to respond, their relatives were contacted by phone to provide consent to patient participation. A Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)¹⁹ score of at least 3 was required for inclusion. In addition, TBI patients with no family consent for follow-up, with drug or alcohol abuse, a history of TBI, prior administration of sedatives, medications, psychotropic drugs or antiepileptics, history of psychiatric, psychological, or neurological illness were excluded from the study. HC were enrolled at the same period as TBI patients.

Clinical parameters

Classical demographic data age, gender, handedness, and socio-economic level (SEL) were collected for TBI patients and HC. For TBI patients, the following additional data was collected prospectively: score relating to injury, initial Glasgow severity score, initial seizures, lowest Glasgow score, sedation duration, mechanical ventilation duration, coma duration and post-traumatic amnesia. Follow-up assessment included rehabilitation occurrence on discharge, psychiatric or psychological follow-up, epilepsy at discharge, return to professional activity, driving ability, as well as quality of life scores for patients and relatives.

Neuropsychological evaluation

Patients and relatives were contacted by telephone after intensive care unit (ICU) discharge for the follow-up evaluation phase. Trained neuropsychologist blind to the clinical data

classified patients during a structured interview into two groups: presence of an episodic memory impairment (EMI+) or absence (EMI-) with a cut-off on the z-score computed from anterograde memory neuropsychological assessment at -1.5. Participants were also assessed for physical or psychological disabilities, and level of rehabilitation or required assistance.

MRI data acquisition

MRI scanning followed the neuropsychological evaluation. In order to improve image acquisition reproducibility across participants, all of them were carefully placed in the same position. The following four conventional MRI sequences were performed: A high-resolution T1-weighted structural image with an IR-FSPGR (inversion recovery fast spoiled gradient recalled echo) 3-dimensional protocol (3DT1; 1-mm isotropic voxel); an axial T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR); an axial T2*-weighted gradient-recalled echo or weighted angiography; and a DTI sequence. The precise parameters of each sequence according to the scanner are listed in the supplementary table 1 and 2. All the images underwent visual, standardized quality check (by PS and LV) to ensure that they did not suffer from MRI artefacts or movement before analysis.

Papez circuit anatomical delineation

Image processing was performed on a computer cluster (NVIDIA® DGX™ Station, Nvidia, Santa Clara (CA), USA). All 3DT1 images from all individuals were denoised using the Spatially Adaptive Non-Local Means filter from the CAT12 toolbox of SPM software (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>; version 12.r7240).

As no atlases exist for Papez circuit, we created a specific 3D mask by combining 5 regions of interest (ROI) from John Hopkins University atlas²⁰ (fornix, left and right mamillo-thalamic tracts

and cingulo-hippocampal tracts), 12 ROI from FreeSurfer (left and right hippocampi, caudal anterior cingulate, isthmus cingulate, posterior cingulate, rostral anterior cingulate and white entorhinal substance) and 2 ROI from Oxford Thalamic atlas²¹ (left and right anterior thalamus) (supplementary figure 1).

DTI analysis

White matter integrity was assessed from diffusion-weighted data preprocessed with FSL software (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>; version 5.0.6), including motion and eddy current correction on images.³⁵ Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) maps were computed in each voxel using the diffusion tensor model with the FSL DTIFIT algorithm.²² After subsequent linear and nonlinear registration on the 3DT1 with the NiftySEG tool (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>; version 1.3.9.), DTI parameters were averaged within the whole Papez circuit and in each sub-region. In addition, we computed the same parameters in a mask covering the whole white matter (supratentorial white matter mask from freesurfer) to assess the specificity of our results on the Papez circuit. To reduce inter-scanner variability¹³ and allow direct comparison across scanners, DTI parameters for each participant were normalized with the mean of values acquired from HC on the same scanner and under the same DTI sequence (Supplementary table 2). The results are expressed as a percentage of the value of HC.⁴

Volumetric MRI measurements

Volumetric assessment was performed in the whole white matter, the whole Papez circuit mask and sub-regions. A visual quality check was performed at the end of the pipeline. The estimated total intracranial volume (eTIV from freesurfer) computed as the determinant of the transform

matrix used to align the image participant with the atlas²³ was included as a regressor factor in statistical analysis.

Study endpoints

The main endpoints are the MRI measures. Volume measures were expressed in cm³ or in mm³ when appropriate. DTI analyses were expressed as percentage of the value of HC for normalized FA, MD, RD and AD.

Statistical analysis

Continuous variables were tested for normality (Shapiro-Wilk test) and presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]) when appropriate. Categorical variables were presented as percentage of the population. Comparisons between the three groups according to outcome at follow-up were performed using Tukey HSD test. In the sub-regions, we further assessed the difference between EMI+ and EMI- using t-test. Significance was defined as a *P*-value <0.05. The influence of potential confounding factors was assessed in a second step: we did confirm the persistence of the differences across the groups in DTI measures when including regression factors of age, gender and SEL; for volume measures we regressed by age, gender, SEL and eTIV as in previous literature.^{24,25} Multivariate analysis was performed with simple linear regression. The statistical analysis was performed using python (Panda 0.24) and multivariate analysis was performed with JMP 13.

MRI-based prediction of episodic memory impairment

A multivariate analysis was performed to assess the relevance of MRI-derived measures for diagnostic without any data exploited from neuropsychological assessment. We included in the

model the clinical data at the admission that were statistically different between EMI- and EMI+ patients and MRI-derived measures from the different modalities. The clinical scores at admission included were the initial Glasgow Coma Score, lower Glasgow Coma Score during hospital stay, duration of coma and presence of post-traumatic amnesia, in addition to gender.

Results

Population characteristics

Among severe TBI patients who were screened during the inclusion period, 217 patients were eligible for inclusion in the study. Overall, 100 severe TBI patients (33.6 ± 15.5 yrs) were included in the analysis (supplementary figure 2), with a median follow-up delay of 63 ± 22 months after injury; 51 (51%) had EMI+ and 49 (49%) had EMI-. At admission in ICU, there was a significant difference between patients with presence or absence of EMI regarding gender with more males (94% vs 76.5%; $P = .014$), lower initial Glasgow Coma Score ($6[3-10]$ vs $10[7-13]$; $P = .001$), a lower Glasgow Coma Score during hospital stay ($6[3-8]$ vs $8[7-11]$; $P = .0002$) and a longer duration of coma (23.7 ± 21.8 vs 14.6 ± 13.2 days; $P = .03$) in EMI+ patients (table 1). At follow-up, EMI+ patients had a statistically significant higher occurrence of post-traumatic amnesia than EMI- (37% vs 12%; $P = .003$), more ergotherapist follow-up (85% vs 50%; $P = .001$), less professional activity (51 vs 86%; $P = .01$) and were less able to drive (30% vs 54%; $P = .015$). Patients and caregiver's quality of life were also degraded in EMI+ patients (table 2). Neuropsychological assessment showed statistically significant differences between EMI+ and EMI- patients regarding all components of memory, attention, and executive functions (Supplementary table 3).

Demographics data of the 50 HC are provided as supplementary material, including the comparison with TBI patients.

Diffuse MRI assessment

The analysis of the Papez circuit revealed a statistically significant decrease in normalized FA (0.85 [0.09] vs 0.91 [0.07]; $P < .001$) associated with significant increase in normalized MD (1.20 [0.15] vs 1.12 [0.10]; $P < .001$), RD (1.28 [0.20] vs 1.16 [0.13]; $P < .001$) and AD (1.12 [0.10] vs 1.07 [0.07]; $P = .002$) in EMI+ patients than EMI- (Table 2). In contrast, no differences was observed between EMI+ patients and EMI- in the whole white matter in any of these measures. The analysis of the sub-regions of the Papez circuit showed statistically significant difference that were consistent with the results on the entire Papez circuit (Figure 1).

Volumetric assessment

As expected, we observed a greater volume in HC than in TBI patients in the whole white matter (498.6 [76.6] vs 455.1 [70.1] cm^3 ; $P = .07$) and in the Papez circuit (49.3 [7.0] vs 46.4 [6.1]; $P = .012$). The difference between EMI+ and EMI- patients was not significant for whole white matter volume (446.6 [78.3] vs 464.0 [59.6] cm^3 ; $P > .05$) as well as for the Papez circuit (45.0 [6.1] vs 47.8 [5.7] cm^3 ; $P = .024$) (Table 2). A slight reduction in the volume was observed in some sub-regions (Supplementary figure 3).

MRI-based prediction

As described in the material and methods part, we used clinical data with gender, initial Glasgow Coma Score at admission, lower Glasgow Coma Score during hospital stay, duration of coma and

presence of post-traumatic amnesia to compute this model with normalized FA, MD, AD and RD. The ROC_{AUC} was 0.88 (95% CI, 0.78 – 0.94) with 72.7% sensitivity (95% CI, 54.5 – 86.7) and 86.1% specificity (95% CI, 70.5 – 95.3) in this model to predict EMI+ or EMI- in severe TBI patients without including any data from neuropsychological assessment used classically for diagnostic (Figure 2).

Discussion

Our MRI measures revealed that the EMI+ had significantly lower FA and higher MD, RD and AD values than the EMI- in the Papez circuit, but no statistically significant volume change. Analyses in Papez circuit sub-regions characterized the pattern of pronounced differences in the DTI measures but limited variations in volume between the two groups. A multivariate predictive model combining clinical data at baseline and MRI features at follow-up showed good prognosis performance to predict EMI in severe TBI patients.

Beyond the acute phase, TBI is associated with chronicity with a socio-economic burden. Cognitive symptoms are common in participants with mild and severe chronic traumatic encephalopathy, with symptoms occurring in 85% of mild and 95% of severe cases. Impairments in memory, executive function, and attention symptoms are greater in severe patients.²⁶ Problems with memory are the most frequent subjective complaints reported by TBI patients and their relatives occurring in nearly 67.5% of these TBI patients.²⁷

In terms of volume, we observed no volumetric change in the entire Papez circuit between EMI- and EMI+ patients. Association between EMI emergence and history of TBI has been shown with moderate to severe TBI^{28–30} and mild TBI, demonstrating that these individuals also had smaller bilateral hippocampi.³¹ Other works showed also that the volume of the hippocampus, the lateral prefrontal cortex, the thalamus, and several subregions of the cingulate cortex could predict

memory rehabilitation outcome in TBI patients.³² Interestingly, it is important to note that all these structures are constitutive parts of the Papez circuit. We can find some of these differences in Papez circuit sub-regions, but the effect was much more pronounced in DTI measures analysis.

In our study, we found much lower normalized FA, and higher MD, AD and RD in TBI patients than HC control.^{33,34} There is extensive work about DTI analysis in the literature³⁵⁻³⁷, but the specific study of the Papez circuit is however poorly explored in the literature. Two studies on the Papez circuit using DTI were performed by Jang and colleagues. The first study was conducted in a patient with memory impairment following a hypoxic-ischemic injury. Fornix interruption was observed on DTI in both hemispheres and thinning of the thalamo-cingular tract was observed in the right hemisphere.¹⁷ The authors suggested that analysis of the Papez circuit using DTI could provide useful information for detecting a lesion that cannot be detected by conventional MRI. The second study was conducted on a patient who showed severe episodic memory impairment and confabulation following subarachnoid hemorrhage. The DTI was performed after 3 months of the incident and the volume and DTI characteristics were analyzed. FA was significantly decreased in both the thalamo-cingulate tracts and fornix compared to normal control subjects. MD in the right thalamo-cingulate tract and fornix was increased compared to normal controls. The left cingulum and thalamic mamillo-thalamic tract showed a significant volumetric decrease compared to control subjects. The authors related the extensive and multiple neural lesions of the Papez circuit in the patients to confabulation as well as to severe memory impairment that were clinically observed.¹⁸

Many TBI studies reported a transfer of stress and shear forces mainly in the central part of the brain, particularly in the corpus callosum and the brainstem.^{15,38-41} It is noticeable

that these axial stresses impact directly the Papez circuit located in the depth of the white matter, which could explain its specific impairment in TBI patients.⁴²

It is also important to note that EMI+ present clinically more severe symptoms than EMI- at admission with lower Glasgow score and longer PTA in this study. It suggests that the lesions are already established at the initial stage and are not the manifestation of secondary degeneration.

Literature reviews suggest that most sub-regions of the Papez circuit have a functional role in memory processes, with noticeable vulnerability in TBI patients with episodic memory impairment. In their review, Paterno et al.⁴³ precise how physiological disturbances in the circuits of the hippocampus, including the dentate gyrus, CA3 and CA1 regions, can be related to the disruption of episodic memory after TBI, including spatial memory, based mostly on studies on animals model.⁴⁴ Vann et al.⁴⁵ showed also that mammary bodies can effectively support spatial memory even in the absence of hippocampal afferents, highlighting the importance of other afferents in maintaining mammary body function. As well, a DTI study by Kinnunen et al.⁴⁶ showed that the DTI measures of the fornices were correlated with associative learning and memory across in TBI patients : fractional anisotropy within the fornix was positively correlated with memory, showing that individuals with more anisotropic white matter within the fornix had better performance. Palacios et al.⁴⁷ also reported a positive correlation between memory performance and FA measure in the fornix and corpus callosum. Moreover, Strangman et al.³² demonstrated that the rehabilitation memory outcome can be predicted by the volume of the hippocampi, the lateral prefrontal cortex, the thalami, and several subregions of the cingulate cortex in TBI patients. Our results further confirm that considering the Papez circuit in its entirety allows a more accurate approach of memory impairment assessment.

Our findings should be interpreted considering the following potential limitations. First, this cross-sectional study has a prospective clinical setting but do not bring longitudinal radiological follow-up as no baseline MRI were underwent : maybe a longitudinal study would be more suitable to properly asses volumetric change. Second, Papez circuit is also known to have an implication in the control and management of feelings. This cognitive feature was not assessed as emotion's evaluation is still difficult to standardize and more suitable to functional MRI exploration. Third, the prognostic model we provide is based on this cohort requires an external validation cohort to truly assess the reliability of the diagnosis provided by the DTI data.

In conclusion, this prospective study evaluated Papez circuit injuries following severe TBI and relates the occurrence of memory impairment in these patientswith MRI abnormalities. The present report provides a better understanding of the early and late pathophysiology and radiological assesment in severe TBI patients with memory disorders. These results may contribute to the early identification of patients with memory disorders and their rehabilitation.

List of abbreviations: **3DT1** = three-dimensional T1-weighted imaging; **AD** = axial diffusivity; **AUC** = area under the curve; **DTI** = diffusion tensor imaging; **eTIV** = estimating total intracranial volumes; **FA** = fractional anisotropy; **FLAIR** = fluid-attenuated inversion recovery; **GOSE** = Glasgow outcome scale extended; **HC** = healthy controls; **ICU** = intensive care unit; **IQR** = interquartile range; **JHU** = Johns Hopkins University; **MRI** = magnetic resonance imaging; **MD** = mean diffusivity; **RD** = radial diffusivity; **SD** = standard deviation; **SEL** = socio-economical level; **TBI** = traumatic brain injury; **VBM** = voxel-based morphometry.

DECLARATIONS

Standard protocol approvals, registrations, and patients consents

We obtained approval from the local Ethical committee (comité de protection des personnes, CPP XI; authorization number: 1934708). In accordance with French law, patients and their relatives were informed of their initial inclusion in the database, and informed consent of participants or their legal representatives was obtained prior to follow-up assessments.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

Anonymized data are available to qualified investigators on request for the purposes of replicating procedures or results by contacting the corresponding author.

Competing interests

VP is the CEO of BrainTale SAS. The other authors declare that they have no competing interests.

Funding

There was no industry-sponsored funding. The MRI-COMA trial was funded by independent research grants from non-profit or governmental agencies: the French Ministry of Health, Paris, France (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2005 #051061), and the French National Agency for Research (ANR) for the program "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06 (to the Brain and Spine Institute); Fondation des "gueules cassées".

Acknowledgements

We would like to thank the patients, relatives, and clinical and research staff.

REFERENCES

1. Bodanapally UK, Sours C, Zhuo J, Shanmuganathan K. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol Clin*. 2015;53(4):695-715. doi:10.1016/j.rcl.2015.02.011
2. Ponsford J, Draper K, Schönberger M. Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: Its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(02). doi:10.1017/S1355617708080272
3. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K. *Dementia Risk after Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma: The Role of Age and Severity*. *JAMA Neurol* 71: 1490–1497.; 2014.
4. Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):317-326. doi:10.1016/S1474-4422(18)30027-9
5. Gale SD, Burr RB, Bigler ED, Blatter D. Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury. *Brain Res Bull*. 1993;32(4):345-349.
6. Trivedi MA, Ward MA, Hess TM, et al. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: relationship with duration of coma. *J Neurotrauma*. 2007;24(5):766-771. doi:10.1089/neu.2006.0205
7. Kim J, Avants B, Patel S, et al. Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: a large deformation tensor-based morphometry study. *NeuroImage*. 2008;39(3):1014-1026. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.005
8. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *NeuroImage*. 2008;42(2):503-514. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.254

9. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot M, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: A longitudinal study with clinical correlates. *NeuroImage*. 2009;44(1):1-8.
doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.030
10. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of White Matter Injury and Outcome in Severe Brain Trauma: A Prospective Multicenter Cohort. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1300-1310. doi:10.1097/ALN.0b013e3182755558
11. Finnanger TG, Skandsen T, Andersson S, Lydersen S, Vik A, Indredavik M. Differentiated patterns of cognitive impairment 12 months after severe and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2013;27(13-14). doi:10.3109/02699052.2013.831127
12. Irimia A, Goh S-YM, Torgerson CM, Vespa PM, Van Horn JD. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2014;58(3):129-144.
13. Håberg AK, Olsen A, Moen KG, et al. White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *J Neurosci Res*. 2015;93(7):1109-1126. doi:10.1002/jnr.23534
14. Dall'Acqua P, Johannes S, Mica L, et al. Connectomic and Surface-Based Morphometric Correlates of Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci*. Published online 2016:127. doi:10.3389/fnhum.2016.00127
15. Ho J, Zhou Z, Li X, Kleiven S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J Biomech*. 2017;60.
doi:10.1016/j.jbiomech.2017.06.023
16. Shah A, Jhavar SS, Goel A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and

- adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2012;19(2):289-298. doi:10.1016/j.jocn.2011.04.039
17. Jang SH, Kwon HG. Neural injury of the Papez circuit following hypoxic–ischemic brain injury. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44). doi:10.1097/MD.00000000000005173
18. Jang SH, Yeo SS. Injury of the Papez circuit in a patient with provoked confabulation following subarachnoid hemorrhage: a diffusion tensor tractography study. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):655-658. doi:10.1007/s13760-016-0602-9
19. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(4):285-293.
20. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009;45(1 Suppl):S173-186. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.055
21. Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*. 2003;50(5):1077-1088. doi:10.1002/mrm.10609
22. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23:S208-S219.
23. Malone IB, Leung KK, Clegg S, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*. 2015;104:366-372. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.034
24. Westman E, Simmons A, Muehlboeck J-S, et al. AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in

Europe and North America. *NeuroImage*. 2011;58(3):818-828.

doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.065

25. Westman E, Aguilar C, Muehlboeck J-S, Simmons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr*. 2013;26(1):9-23. doi:10.1007/s10548-012-0246-x

26. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017;318(4):360-370. doi:10.1001/jama.2017.8334

27. Jourdan C, Bosserelle V, Azerad S, et al. Predictive factors for 1-year outcome of a cohort of patients with severe traumatic brain injury (TBI): Results from the Paris-TBI study. *Brain Inj*. 2013;27(9):1000-1007. doi:10.3109/02699052.2013.794971

28. Hopkins RO, Tate DF, Bigler ED. Anoxic versus traumatic brain injury: amount of tissue loss, not etiology, alters cognitive and emotional function. *Neuropsychology*. 2005;19(2):233-242. doi:10.1037/0894-4105.19.2.233

29. Ariza M, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, et al. Hippocampal head atrophy after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 2006;44(10):1956-1961. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.007

30. Bigler ED, Andersob CV, Blatter DD. Temporal Lobe Morphology in Normal Aging and Traumatic Brain Injury. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(2):255-266.

31. Monti JM, Voss MW, Pence A, McAuley E, Kramer AF, Cohen NJ. History of mild traumatic brain injury is associated with deficits in relational memory, reduced hippocampal volume, and less neural activity later in life. *Front Aging Neurosci*. 2013;5. doi:10.3389/fnagi.2013.00041

32. Strangman GE, O'Neil-Pirozzi TM, Supelana C, Goldstein R, Katz D, Glenn MB. Regional Brain Morphometry Predicts Memory Rehabilitation Outcome after Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci*. 2010;4. doi:10.3389/fnhum.2010.00182
33. Newcombe VFJ, Correia MM, Ledig C, et al. Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(1):49-62. doi:10.1177/1545968315584004
34. Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings Following Pediatric Non-Penetrating TBI: A Meta-Analysis. *Dev Neuropsychol*. 2014;39(8):600-637. doi:10.1080/87565641.2014.973958
35. Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1730-1735. doi:10.3174/ajnr.A1213
36. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):967-973. doi:10.3174/ajnr.A0970
37. Hecke WV, Emsell L, Sunaert S, eds. *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*. Springer-Verlag; 2016. Accessed March 20, 2018. [//www.springer.com/us/book/9781493931170](http://www.springer.com/us/book/9781493931170)
38. Kleiven S. Why most traumatic brain injuries are not caused by linear acceleration but skull fractures are. *Front Bioeng Biotechnol*. 2013;1:15.
39. Kleiven S. Finite element modeling of the human head. Published online 2002.
40. Giordano C, Zappalà S, Kleiven S. Anisotropic finite element models for brain

injury prediction: the sensitivity of axonal strain to white matter tract inter-subject variability. *Biomech Model Mechanobiol.* 2017;16(4):1269-1293. doi:10.1007/s10237-017-0887-5

41. Giudice JS, Alshareef A, Wu T, et al. Calibration of a Heterogeneous Brain Model Using a Subject-Specific Inverse Finite Element Approach. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:354.

42. Ho J, Zhou Z, Li X, Kleiven S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J Biomech.* 2017;60. doi:10.1016/j.jbiomech.2017.06.023

43. Paterno R, Folweiler KA, Cohen AS. Pathophysiology and Treatment of Memory Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(7):52. doi:10.1007/s11910-017-0762-x

44. Witgen BM, Lifshitz J, Smith ML, et al. Regional hippocampal alteration associated with cognitive deficit following experimental brain injury: a systems, network and cellular evaluation. *Neuroscience.* 2005;133(1):1-15. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.01.052

45. Vann SD, Erichsen JT, O'Mara SM, Aggleton JP. Selective disconnection of the hippocampal formation projections to the mammillary bodies produces only mild deficits on spatial memory tasks: Implications for fornix function. *Hippocampus.* 21(9):945-957. doi:10.1002/hipo.20796

46. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain.* 2011;134(2):449-463. doi:10.1093/brain/awq347

47. Palacios EM, Fernandez-Espejo D, Junque C, et al. Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury. *BMC Neurol.*

2011;11(1):24. doi:10.1186/1471-2377-11-24

FIGURE LEGENDS**Figure 1. Papez circuit maps of volumetry and normalized DTI index analysis.**

Percentage of difference regarding volumetry (**A**), normalized fractional anisotropy, (**B**) mean diffusivity (**C**), axial diffusivity (**D**) and radial diffusivity (**E**) in Papez circuit between EMI+ and EMI- patients. All images are showing right brain hemisphere at the left side of the image and left hemisphere at the right side of the image.

Figure 2. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curve generated from

multivariate model. Area Under the Curve (AUC) generated from clinical data with gender, initial Glasgow Coma Score at admission, lower Glasgow Coma Score during hospital stay, duration of coma and occurrence of post-traumatic amnesia were computed in this model with volumetric and normalized FA, MD, AD and RD.

Figure 1. Papez circuit maps of normalized DTI index analysis. Percentage of difference regarding fractional anisotropy, (A) mean diffusivity (B), radial diffusivity (C) and axial diffusivity (D) in Papez circuit between EMI+ and EMI- patients. All images are showing right brain hemisphere at the left side of the image and left hemisphere at the right side of the image.

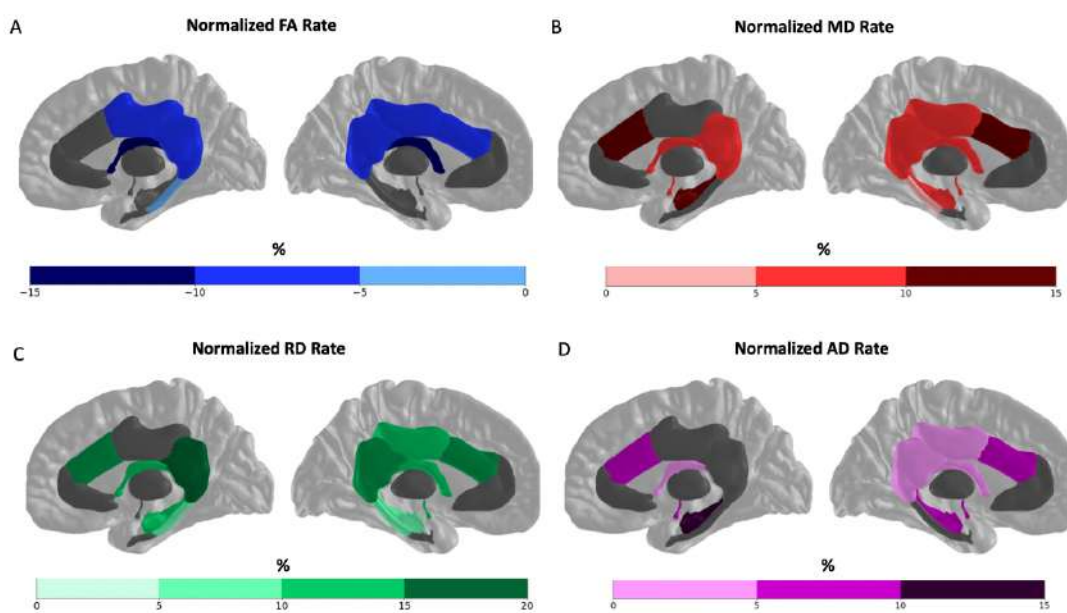


Figure 2. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curve generated from multivariate model. Area Under the Curve (AUC) generated from clinical data with gender, initial Glasgow Coma Score at admission, lower Glasgow Coma Score during hospital stay, duration of coma and occurrence of post-traumatic amnesia were computed in this model with volumetric and FA, MD, AD and RD.

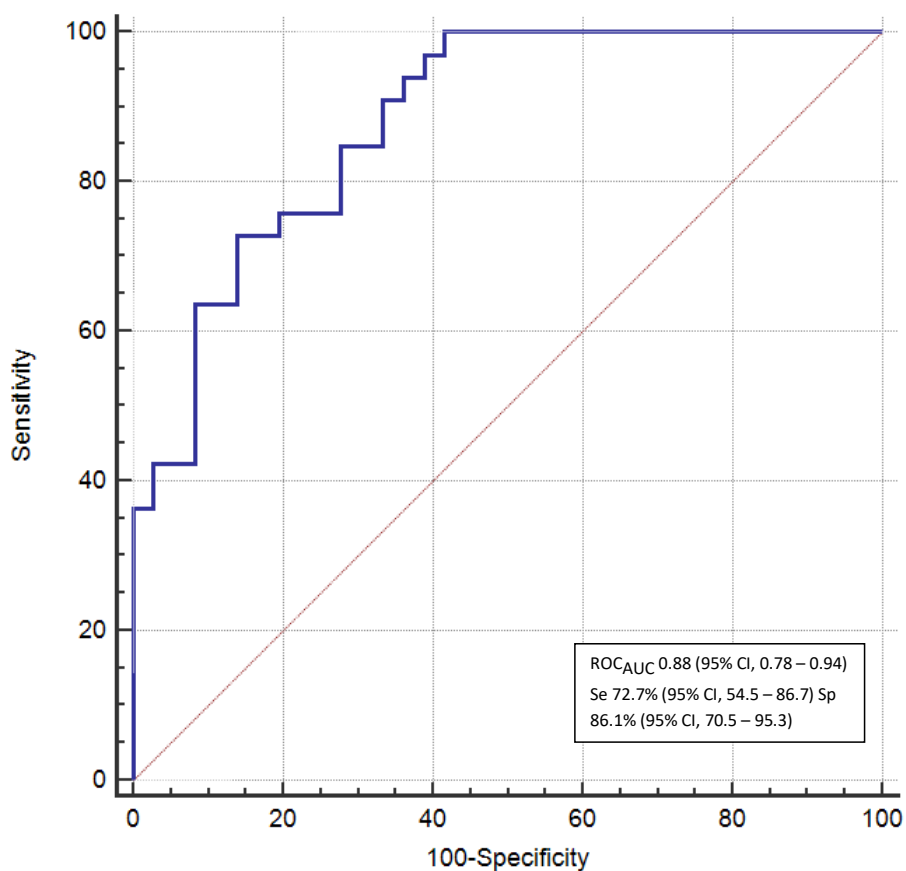


Table 1. Cohort demographic, clinical and radiographic characteristics during intensive care unit stay.

Parameters	All patients (n = 100)	Presence of EMI (EMI+) (n = 51)	Absence of EMI (EMI-) (n = 49)	P-values ^a
<i>Demographic and clinical presentation</i>				
Male gender, No. (%)	85 (85)	46 (94)	39 (76)	.015
Age, mean (SD), y	33.6 (15.5)	35 (16)	32 (14)	.43
Right-handed, No. (%)	84 (84)	40 (47)	44 (52)	.41
Education status – High school diploma	24 (24)	8 (16)	16 (31)	.075
Cause of TBI, No. (%)				
Assault	22 (22)	12 (23)	10 (20)	1
Motor vehicle accidents	59 (59)	30 (59)	29 (59)	1
Fall	15 (15)	5 (10)	10 (20)	1
GCS ^b at admission, median (IQR)	8 (6–12)	6 (3–10)	10 (7–13)	.001
Day with sedation, mean (SD)	10.5 (7.5)	12 (7)	10 (8)	.28
Duration of coma, mean (SD), d	19 (18)	24 (22)	15 (13)	.03
Seizures during hospital stay, No. (%)	11 (11)	7 (14)	4 (8)	.30
<i>Initial CT scan</i>				
Marshall grade initial CT scan, median (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	.54

Data are expressed as mean (SD), median (IQR) or No. (%) when appropriate.

CT denotes computed tomography.

GCS denotes Glasgow Coma Score.

^a P-value for patients with a presence of EMI (EMI+) versus those with absence of EMI (EMI-)

^b Scores on the Glasgow Coma Scale range from 3 to 15, with lower scores indicating reduced levels of consciousness.

Table 2. Volumetric and normalized DTI index analysis in the entire Papez Circuit.

Parameters	Healthy Controls (HC) (n = 50)	Absence of EMI (EMI-) (n = 49)	Presence of EMI (EMI+) (n = 51)	P-values
Volumetry	493.0 (70.7)	478.5 (57.0)	450.5 (61.7)	a
Fractional anisotropy (FA)	1.00 (15.5)	0.91 (0.06)	0.85 (0.09)	a,b,c
Mean diffusivity (MD)	0.97 (0.05)	1.11 (0.09)	1.20 (0.15)	a,b,c
Radial diffusivity (AD)	0.97 (0.04)	1.07 (0.06)	1.12 (0.10)	a,b,c
Axial diffusivity (RD)	0.97 (0.05)	1.16 (0.13)	1.29 (0.21)	a,b,c

Data are expressed as mean (SD).

^a Tukey HSD *P*-value<0.05 between HC and EMI+.

^b Tukey HSD *P*-value<0.05 between HC and EMI-.

^c Tukey HSD *P*-value<0.05 between EMI+ and EMI-.

SUPPLEMENTARY MATERIAL for

Memory impairment is associated with Papez circuit lesions in patients with severe traumatic brain injury assessed by diffuse tensor imaging and volumetric MRI analysis

Authors: Pierre Simeone, MD, Guillaume Auzias, PhD, Blandine Lesimple, Meng, E. Feghaly, Meng, Julien Lefevre, PhD, Sylvain Takerkart, PhD, Olivier Coulon, PhD, Grégory Torkomian, Meng, Valentine Battisti, PhD, Alice Jacquens, MD, David Couret, MD, PhD, Lionel Naccache, MD, PhD, Salah Boussen, MD, PhD, Eleonore Bayen, MD, PhD, Nicolas Bruder, MD, PhD, Vincent Perlberg, PhD, Louis Puybasset, MD, PhD, Lionel Velly MD, PhD

TABLE OF CONTENTS

SUPPLEMENTARY MATERIALS	3
INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	3
DETAILS OF POST-PROCESSING STEPS	4
SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES.....	5
Supplementary Table 1. Acquisition parameters for each MR scanner.	5
Supplementary Table 2. Diffusion tensor imaging healthy controls results for each MR scanner.	6
Supplementary Table 3. Neuropsychological assessment of TBI patients for memory, attention and executive functions at follow-up expressed in z-score.	7
Supplementary Figure 1. ROI list from Desikan, JHU and Oxford thalamic Atlases.....	8
Supplementary Figure 2. Flow diagram of the long-term MRI and neuropsychological study.....	9
Supplementary Figure 3. Papez circuit maps of volumetry analysis.	10
SUPPLEMENTARY ADDITIONAL FILES	11
Appendix 1: Analysis of neuropsychological data: composite scores	11
Appendix 2: Marshall classification of traumatic brain injury.	12
REFERENCES.....	27

SUPPLEMENTARY MATERIALS**INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA****Inclusion criteria:****At baseline**

1. Age ≥ 18 years and ≤ 70 years
2. Traumatic Brain Injury in the last 7 days.
3. Admission to an intensive care unit.
4. Persisting unconsciousness at day 7 defined as the inability to obey verbal commands not attributed to sedation or aphasia.

At follow-up

5. Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) score ≥ 3 at follow-up.

Exclusion criteria:

1. Obvious or suspected pregnancy.
2. Coma explained by sedation.
3. MRI contraindication (e.g., pace maker, medical device incompatible with MRI, intraocular or cerebral metallic cluster).
4. Previous or additional neurological history (e.g., intracranial bleeding, stroke, tumor) susceptible to interference with the clinical outcome.
5. Confluent leukoaraiosis (defined on Fazekas scale \geq grade 4).
6. Severe impairment of vital functions and/or potentially life-threatening with a handicap prior to the event.
7. Refusal of the family.
8. Patient protected by the law (under supervision or trusteeship).

DETAILS OF POST-PROCESSING STEPS

Initially, all acquisitions were cross-sectionally processed using the "recon-all" processing stream with default parameters.[1,2] This includes motion correction, removal of nonbrain tissue, automated Talairach transformation, intensity correction, volumetric segmentation,[3] cortical surface reconstruction[1,2,4] and parcellation[5,6]. After the automated reconstruction of all participants, volumes were visually inspected for misclassifications during the reconstruction process. Details of post-processing steps are summarized in the following material. MRI post-processing was executed as followed:

- a. Denoising using Spatially Adaptive Non-Local Means (SANLM) denoising filter from Computational Anatomy Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>).[7]
- b. Brain Extraction using Functional MRI of the Brain (FMRIB) software library package 5.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>).
- c. Freesurfer v.6.0. pipeline producing masks of all region of interest (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) when failure was screened at the quality check, manual segmentation was done.
- d. Linear and nonlinear registration of John Hopkins University (JHU) and Oxford thalamic Anatomic masks with the University College London's NiftyReg (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>).
- e. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) maps were computed using the diffusion tensor model with the FSL DTIFIT algorithm.[8] After subsequent linear and nonlinear registration on the 3DT1 with the NiftySEG tool (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>; version 1.3.9.).
- f. Averaging Diffusion Tensor Imaging values within the Freesurfer, JHU and Oxford thalamic masks.

SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES

Supplementary Table 1. Acquisition parameters for each MR scanner.

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

DTI denotes Diffusion Tensor Imaging; FLAIR, Fluid-Attenuated Inversion Recovery; FOV, Field Of View; GRE, Gradient-Recalled Echo;

SWAN, Susceptibility-Weighted Angiography; MR, Magnetic Resonance.

Supplementary Table 2. Diffusion tensor imaging healthy controls results for each MR scanner.

	Healthy controls (N=37)	Fractional Anisotropy (FA)			Mean Diffusivity (MD)		
		Whole	Whole	Whole	Whole	Whole	Whole
		Brain	White Matter	Gray Matter	Brain	White Matter	Gray Matter
					<i>10⁻⁴ mm²/s</i>		
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 81	5	0.251±0.010	0.362±0.015	0.142±0.005	8.01±0.29	7.25±0.24	8.75±0.41
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 85.9	7	0.250±0.014	0.369±0.016	0.140±0.020	9.11±0.37	8.10±0.09	10.05±0.71
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 79.5	5	0.243±0.005	0.337±0.006	0.152±0.011	8.43±0.16	7.58±0.10	9.26±0.40
(GE-Genesis Signa; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 84.9	10	0.226±0.015	0.317±0.19	0.137±0.11	9.24±0.36	8.37±0.25	10.04±0.45
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 50 Directions Te 74.5	5	0.292±0.013	0.423±0.014	0.174±0.006	8.61±0.26	8.08±0.17	9.09±0.34
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 12 Directions Te 73.1	5	0.269±0.015	0.387±0.018	0.162±0.008	8.65±0.33	7.99±0.19	9.25±0.45

GE, General Electric.

Results are means ±SD.

Supplementary Table 3. Neuropsychological assessment of TBI patients for memory, attention and executive functions at follow-up expressed in z-score.

Parameters	TBI patients (n = 100)	Presence of EMI (EMI+) (n = 51)	Absence of EMI (EMI-) (n = 49)	P-values ^a
Immediate Auditory Recall, mean (SD)	-0.33 (1.18)	0.36 (0.9)	-1.06 (0.98)	<.001
Delayed Auditory Recall, mean (SD)	-0.36 (1.23)	0.45 (0.8)	-1.20 (0.99)	<.001
Immediate Visual Recall, mean (SD)	-0.46 (1.39)	0.26 (1.2)	-1.19 (1.12)	<.001
Delayed Visual Recall, mean (SD)	-0.66 (1.22)	-0.15 (1)	-1.19 (1.12)	<.001
Visual Recognition, mean (SD)	-0.51 (1.18)	0.03 (0.86)	-1.06 (1.21)	<.001
Free Recall, mean (SD)	-0.64 (1.03)	-0.21 (0.78)	-1.12 (1.06)	<.001
Delayed Free Recall, mean (SD)	-1.21 (1.50)	-0.37 (0.87)	-2.11 (1.5)	<.001
Recognition task, mean (SD)	-0.42 (3.2)	0.34 (0.3)	-1.23 (4.56)	.024
Executive Functions, mean (SD)	-3.66 (3.68)	-2.30 (3)	-5.10 (3.78)	<.001
Work Memory, mean (SD)	-2.43 (3.16)	-1.06 (2)	-3.91 (3.43)	<.001
Attention Score, mean (SD)	-4.54 (4.67)	-2.90 (3.7)	-6.22 (4.98)	.001

Data are expressed as mean (SD).

^a P-value for patients with a presence of EMI (EMI+) versus those with absence of EMI (EMI-)

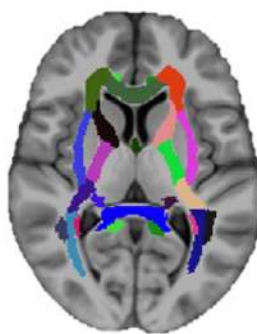
Supplementary Figure 1. ROI list from Desikan, JHU and Oxford thalamic Atlases.

Segmentation volume and DTI analysis used segmentations from Freesurfer, JHU Atlas and Oxford thalamic atlases. (List presented with figure bellow)

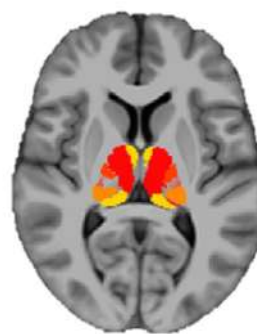
1. Desikan Atlas from Freesurfer segmentation [6] subcortical volumes (12 volumes):
 - Left and right hippocampus (2 volumes).
 - Left and right Cingulate, white matter (8 volumes): rostral and caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate.
 - Left and right entorhinal white matter (2 volumes)
2. John Hopkins University Atlas [22] of deep white matter tracts (5 volumes) : fornix, left and right mamillo-thalamic tracts and cingular hippocampus.
3. Oxford Thalamic atlas [23] (2 volumes) : left and right anterior thalamus.



FREESURFER MASK



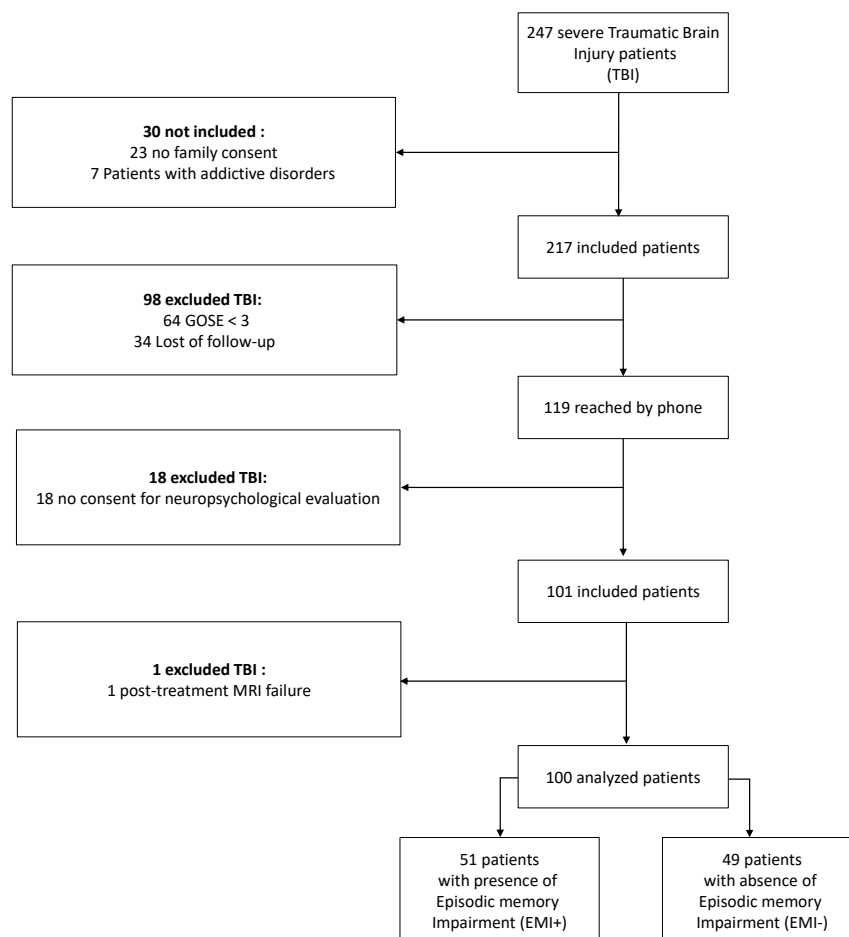
JHU MASK



OXFORD THALAMIC MASK

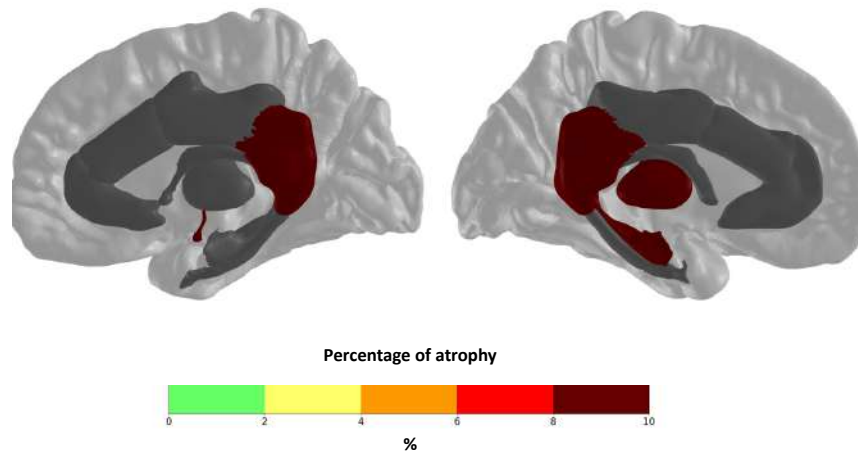
Supplementary Figure 2. Flow diagram of the long-term MRI and neuropsychological study.

GOSE = extended Glasgow outcome scale.



Supplementary Figure 3. Papez circuit maps of volumetry analysis.

Percentage of difference regarding volumetry in Papez circuit between EMI+ and EMI- patients. All images are showing right brain hemisphere at the left side of the image and left hemisphere at the right side of the image.



SUPPLEMENTARY ADDITIONAL FILES

Appendix 1: Analysis of neuropsychological data: composite scores.

For the statistical analysis of neuropsychological test results, the different test scores were grouped into composite scores. The items were selected specifically based on what they measure and described on the literature. To achieve these scores, the weighted scores obtained in the various tests were transformed into z-scores. The results expressed in percentiles and standard scores were converted from conversion tables.[9] The composite scores were obtained by averaging the different z-scores of the tests used, then multiplying the mean by n (n being the number of variables used).

Episodic memory	<ul style="list-style-type: none"> - Logical Memory and Visual Reproduction subtests (Wechsler Memory Scale III, WMS III) [10] - 16-item cued and uncued memory test (RLRI) [11,12]
Executive functions	<ul style="list-style-type: none"> - Stroop: interference score [13] - Trail Making Test A & B [14,15] - Tower of London Task (Shallice, 1982; Schaefer-Courcot <i>et al.</i>, 1996) - Verbal fluency tests « p » [18]
Working memory	<ul style="list-style-type: none"> - Spatial span subtest (WMS III) [10] - Digit span subtest (Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III) [19] - Paced Auditory Serial Addition Test (good answers score) (PASAT, 4 seconds version) [20]
Attention	<ul style="list-style-type: none"> - Test of Attentional Performance, TAP (version 2.3) [21] - PASAT [20]

Appendix 2: Marshall classification of traumatic brain injury.

The Marshall system places patients into one of six categories (I to VI) of increasing severity on the basis of findings on non-contrast CT scan of the brain. Higher categories have worse prognosis and survival.[24]

Classification:**Diffuse injury I (no visible pathology)**

- no visible intracranial pathology

Diffuse injury II

- midline shift of 0 to 5 mm
- basal cisterns remain visible
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Diffuse injury III (swelling)

- midline shift of 0 to 5 mm
- basal cisterns compressed or completely effaced
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Diffuse injury IV (shift)

- midline shift $> 5\text{mm}$
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Evacuated mass lesion V

- any lesion evacuated surgically

Non-evacuated mass lesion VI

- high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$
- not surgically evacuated

REFERENCES

- [1] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>.
- [2] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage* 1999;9:195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>.
- [3] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.
- [4] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:11050–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>.
- [5] Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 2004;23:S69–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>.
- [6] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31:968–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- [7] Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;31:192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>.
- [8] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208–19.
- [9] Pindling. Appendix - z-score percentile for normal distribution n.d. https://www.pindling.org/Math/Learning/Basic_Math/Examples/supplimentary/Appendix_G_z_score/z_scores.htm (accessed September 17, 2018).
- [10] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual. San Antonio TX Psychol Corp 1997.
- [11] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) 2004.
- [12] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–900.
- [13] Golden CJ. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology. CC Thomas; 1978.
- [14] Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. Groupe de Boeck; 2008.
- [15] Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203–14.
- [16] Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982;298:199–209.
- [17] SCHAEFER-COURCOT F, Martin Y, Rousseaux M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc Orthophonique* 1996;34:119–40.
- [18] Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:S119–27.

Table 3. Cohort clinical presentation at follow-up.

Parameters	All patients (n = 100)	Presence of EMI (EMI+) (n = 51)	Absence of EMI (EMI-) (n = 49)	P-values ^a
Reeducation at discharge, No. (%)	15 (15)	8 (15.7)	7 (14.3)	.84
Current reeducation, No. (%)	70 (70)	39 (78)	31 (63)	.10
Psychiatric/psychological follow-up, No. (%)	51 (51)	27 (53)	24 (49)	.69
Post-traumatic amnesia more than 60 days, No. (%)	25 (25)	19 (37)	6 (12)	.003
Epilepsy at discharge, No. (%)	17 (17)	7 (14)	10 (20)	.37
Current headache, No. (%)	57 (57)	32 (64)	25 (54)	.33
Current Speech-Language Pathologist, No. (%)	81 (81)	43 (88)	38 (77)	.18
Current Ergotherapist, No. (%)	78 (78)	42 (85)	26 (50)	.001
Professional activity before, No. (%)	96 (96)	47 (92)	49 (100)	.89
Current professional activity, No. (%)	69 (69)	44 (86)	25 (51)	.01
Ability to drive before TBI, No. (%)	28 (28)	14 (28)	14 (29)	.89
Current ability to drive, No. (%)	41 (41)	15 (30)	26 (54)	.015
Caregivers in the home, No. (%)	21 (21)	13 (30)	8 (18)	.18
Patient quality of life, mean (SD)	6.3 (2.1)	7 (2)	5.7 (2)	.005
Quality of life for caregivers, mean (SD)	5.7 (2.3)	6.3 (2.5)	5.3 (1.9)	.09
Patient Complaints, mean (SD)	11.3 (6)	9.8 (5.4)	12.9 (6.1)	.012
Caregiver Complaints, mean (SD)	13.8 (6.3)	12.2 (6.5)	15.2 (5.5)	.047
Patient DEX, mean (SD)	25.5 (14.5)	21.5 (14.6)	29.6 (13)	.008
Caregivers' DEX, mean (SD)	29.1 (18)	24.5 (17.5)	33.2 (17.3)	.041

Data are expressed as mean (SD), median (IQR) or No. (%) when appropriate.
 CT denotes computed tomography; GOSE, extended Glasgow outcome scale and
 MRI, magnetic resonance imaging.
^a P-value for patients with a presence of EMI (EMI+) versus those with absence of
 EMI (EMI-)

SUPPLEMENTARY MATERIAL for

**Study of the Papez circuit in severe traumatic brain injury by
volumetric and diffuse tensor imaging Magnetic Resonance Imaging
(MRI) analysis.**

Authors: Pierre Simeone, MD, Guillaume Auzias, PhD, Blandine Lesimple, Meng,
E. Feghaly, Meng, Julien Lefevre, PhD, Sylvain Takerkart, PhD, Olivier Coulon, PhD,
Grégory Torkomian, Meng, Valentine Battisti, PhD, Alice Jacquens, MD, David
Courret, MD, PhD, Lionel Naccache, MD, PhD, Salah Boussen, MD, PhD, Eleonore
Bayen, MD, PhD, Nicolas Bruder, MD, PhD, Vincent Perlberg, PhD, Louis Puybasset,
MD, PhD, Lionel Velly MD, PhD

TABLE OF CONTENTS

SUPPLEMENTARY MATERIALS	3
INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	3
DETAILS OF POST-PROCESSING STEPS	4
SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES.....	5
Supplementary Table 1. Acquisition parameters for each MR scanner.	5
Supplementary Table 2. Diffusion tensor imaging healthy controls results for each MR scanner.	6
Supplementary Table 3. Neuropsychological assessment of TBI patients for memory, attention and executive functions at follow-up expressed in z-score.	7
Supplementary Figure 1. ROI list from Desikan, JHU and Oxford thalamic Atlases.....	8
Supplementary Figure 2. Flow diagram of the long-term MRI and neuropsychological study.....	9
Supplementary Figure 3. Papez circuit maps of volumetry analysis.	10
SUPPLEMENTARY ADDITIONAL FILES	11
Appendix 1: Analysis of neuropsychological data: composite scores	11
Appendix 2: Marshall classification of traumatic brain injury.	12
REFERENCES.....	27

SUPPLEMENTARY MATERIALS**INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA****Inclusion criteria:****At baseline**

1. Age ≥ 18 years and ≤ 70 years
2. Traumatic Brain Injury in the last 7 days.
3. Admission to an intensive care unit.
4. Persisting unconsciousness at day 7 defined as the inability to obey verbal commands not attributed to sedation or aphasia.

At follow-up

5. Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) score ≥ 3 at follow-up.

Exclusion criteria:

1. Obvious or suspected pregnancy.
2. Coma explained by sedation.
3. MRI contraindication (e.g., pace maker, medical device incompatible with MRI, intraocular or cerebral metallic cluster).
4. Previous or additional neurological history (e.g., intracranial bleeding, stroke, tumor) susceptible to interference with the clinical outcome.
5. Confluent leukoaraiosis (defined on Fazekas scale \geq grade 4).
6. Severe impairment of vital functions and/or potentially life-threatening with a handicap prior to the event.
7. Refusal of the family.
8. Patient protected by the law (under supervision or trusteeship).

DETAILS OF POST-PROCESSING STEPS

Initially, all acquisitions were cross-sectionally processed using the "recon-all" processing stream with default parameters.[1,2] This includes motion correction, removal of nonbrain tissue, automated Talairach transformation, intensity correction, volumetric segmentation,[3] cortical surface reconstruction[1,2,4] and parcellation[5,6]. After the automated reconstruction of all participants, volumes were visually inspected for misclassifications during the reconstruction process. Details of post-processing steps are summarized in the following material. MRI post-processing was executed as followed:

- a. Denoising using Spatially Adaptive Non-Local Means (SANLM) denoising filter from Computational Anatomy Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>).[7]
- b. Brain Extraction using Functional MRI of the Brain (FMRIB) software library package 5.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>).
- c. Freesurfer v.6.0. pipeline producing masks of all region of interest (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) when failure was screened at the quality check, manual segmentation was done.
- d. Linear and nonlinear registration of John Hopkins University (JHU) and Oxford thalamic Anatomic masks with the University College London's NiftyReg (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>).
- e. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) maps were computed using the diffusion tensor model with the FSL DTIFIT algorithm.[8] After subsequent linear and nonlinear registration on the 3DT1 with the NiftySEG tool (<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftySeg>; version 1.3.9.).
- f. Averaging Diffusion Tensor Imaging values within the Freesurfer, JHU and Oxford thalamic masks.

SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES

Supplementary Table 1. Acquisition parameters for each MR scanner.

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

DTI denotes Diffusion Tensor Imaging; FLAIR, Fluid-Attenuated Inversion Recovery; FOV, Field Of View; GRE, Gradient-Recalled Echo; SWAN, Susceptibility-Weighted Angiography; MR, Magnetic Resonance.

Supplementary Table 2. Diffusion tensor imaging healthy controls results for each MR scanner.

	Healthy controls (N=37)	Fractional Anisotropy (FA)			Mean Diffusivity (MD)		
		Whole	Whole	Whole	Whole	Whole	Whole
		Brain	White Matter	Gray Matter	Brain	White Matter	Gray Matter
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 81	5	0.251±0.010	0.362±0.015	0.142±0.005	8.01±0.29	7.25±0.24	8.75±0.41
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 11 Directions Te 85.9	7	0.250±0.014	0.369±0.016	0.140±0.020	9.11±0.37	8.10±0.09	10.05±0.71
(GE-Signa EXCITE; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 79.5	5	0.243±0.005	0.337±0.006	0.152±0.011	8.43±0.16	7.58±0.10	9.26±0.40
(GE-Genesis Signa; 1.5 Tesla) 23 Directions Te 84.9	10	0.226±0.015	0.317±0.19	0.137±0.11	9.24±0.36	8.37±0.25	10.04±0.45
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 50 Directions Te 74.5	5	0.292±0.013	0.423±0.014	0.174±0.006	8.61±0.26	8.08±0.17	9.09±0.34
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 12 Directions Te 73.1	5	0.269±0.015	0.387±0.018	0.162±0.008	8.65±0.33	7.99±0.19	9.25±0.45

GE, General Electric.

Results are means ±SD.

Supplementary Table 3. Neuropsychological assessment of TBI patients for memory, attention and executive functions at follow-up expressed in z-score.

Parameters	TBI patients (n = 100)	Presence of EMI (EMI+) (n = 51)	Absence of EMI (EMI-) (n = 49)	P-values ^a
Immediate Auditory Recall, mean (SD)	-0.33 (1.18)	0.36 (0.9)	-1.06 (0.98)	<.001
Delayed Auditory Recall, mean (SD)	-0.36 (1.23)	0.45 (0.8)	-1.20 (0.99)	<.001
Immediate Visual Recall, mean (SD)	-0.46 (1.39)	0.26 (1.2)	-1.19 (1.12)	<.001
Delayed Visual Recall, mean (SD)	-0.66 (1.22)	-0.15 (1)	-1.19 (1.12)	<.001
Visual Recognition, mean (SD)	-0.51 (1.18)	0.03 (0.86)	-1.06 (1.21)	<.001
Free Recall, mean (SD)	-0.64 (1.03)	-0.21 (0.78)	-1.12 (1.06)	<.001
Delayed Free Recall, mean (SD)	-1.21 (1.50)	-0.37 (0.87)	-2.11 (1.5)	<.001
Recognition task, mean (SD)	-0.42 (3.2)	0.34 (0.3)	-1.23 (4.56)	.024
Executive Functions, mean (SD)	-3.66 (3.68)	-2.30 (3)	-5.10 (3.78)	<.001
Work Memory, mean (SD)	-2.43 (3.16)	-1.06 (2)	-3.91 (3.43)	<.001
Attention Score, mean (SD)	-4.54 (4.67)	-2.90 (3.7)	-6.22 (4.98)	.001

Data are expressed as mean (SD).

^a P-value for patients with a presence of EMI (EMI+) versus those with absence of EMI (EMI-)

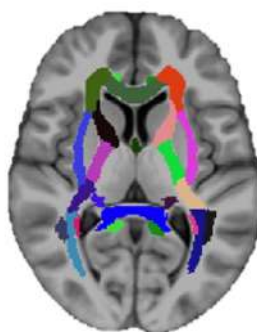
Supplementary Figure 1. ROI list from Desikan, JHU and Oxford thalamic Atlases.

Segmentation volume and DTI analysis used segmentations from Freesurfer, JHU Atlas and Oxford thalamic atlases. (List presented with figure bellow)

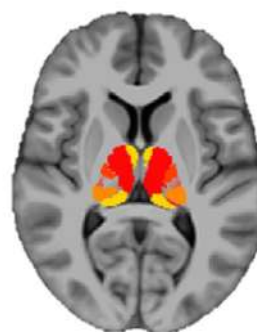
1. Desikan Atlas from Freesurfer segmentation [6] subcortical volumes (12 volumes):
 - Left and right hippocampus (2 volumes).
 - Left and right Cingulate, white matter (8 volumes): rostral and caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate.
 - Left and right entorhinal white matter (2 volumes)
2. John Hopkins University Atlas [22] of deep white matter tracts (5 volumes) : fornix, left and right mamillo-thalamic tracts and cingular hippocampus.
3. Oxford Thalamic atlas [23] (2 volumes) : left and right anterior thalamus.



FREESURFER MASK



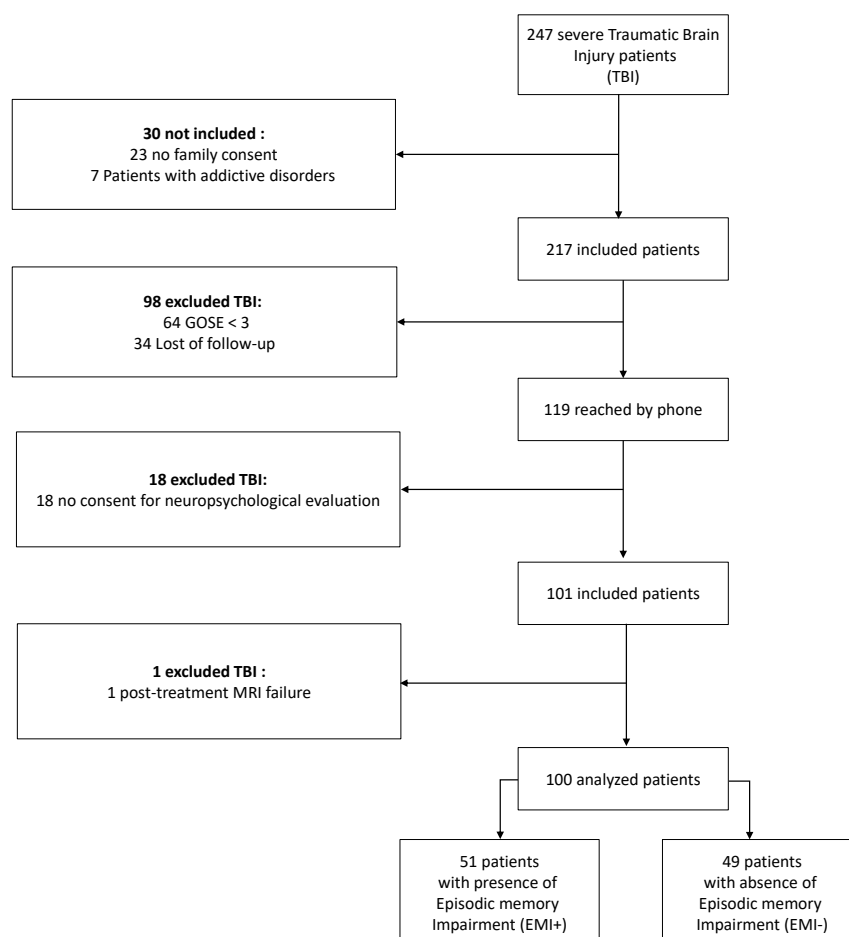
JHU MASK



OXFORD THALAMIC MASK

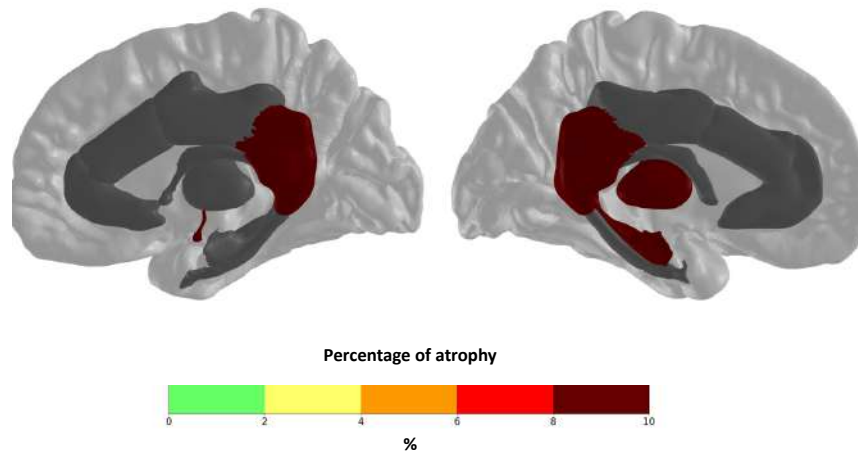
Supplementary Figure 2. Flow diagram of the long-term MRI and neuropsychological study.

GOSE = extended Glasgow outcome scale.



Supplementary Figure 3. Papez circuit maps of volumetry analysis.

Percentage of difference regarding volumetry in Papez circuit between EMI+ and EMI- patients. All images are showing right brain hemisphere at the left side of the image and left hemisphere at the right side of the image.



SUPPLEMENTARY ADDITIONAL FILES

Appendix 1: Analysis of neuropsychological data: composite scores.

For the statistical analysis of neuropsychological test results, the different test scores were grouped into composite scores. The items were selected specifically based on what they measure and described on the literature. To achieve these scores, the weighted scores obtained in the various tests were transformed into z-scores. The results expressed in percentiles and standard scores were converted from conversion tables.[9] The composite scores were obtained by averaging the different z-scores of the tests used, then multiplying the mean by n (n being the number of variables used).

Episodic memory	<ul style="list-style-type: none"> - Logical Memory and Visual Reproduction subtests (Wechsler Memory Scale III, WMS III) [10] - 16-item cued and uncued memory test (RLRI) [11,12]
Executive functions	<ul style="list-style-type: none"> - Stroop: interference score [13] - Trail Making Test A & B [14,15] - Tower of London Task (Shallice, 1982; Schaefer-Courcot <i>et al.</i>, 1996) - Verbal fluency tests « p » [18]
Working memory	<ul style="list-style-type: none"> - Spatial span subtest (WMS III) [10] - Digit span subtest (Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III) [19] - Paced Auditory Serial Addition Test (good answers score) (PASAT, 4 seconds version) [20]
Attention	<ul style="list-style-type: none"> - Test of Attentional Performance, TAP (version 2.3) [21] - PASAT [20]

Appendix 2: Marshall classification of traumatic brain injury.

The Marshall system places patients into one of six categories (I to VI) of increasing severity on the basis of findings on non-contrast CT scan of the brain. Higher categories have worse prognosis and survival.[24]

Classification:**Diffuse injury I (no visible pathology)**

- no visible intracranial pathology

Diffuse injury II

- midline shift of 0 to 5 mm
- basal cisterns remain visible
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Diffuse injury III (swelling)

- midline shift of 0 to 5 mm
- basal cisterns compressed or completely effaced
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Diffuse injury IV (shift)

- midline shift $> 5\text{mm}$
- no high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$

Evacuated mass lesion V

- any lesion evacuated surgically

Non-evacuated mass lesion VI

- high or mixed density lesions $>25 \text{ cm}^3$
- not surgically evacuated

REFERENCES

- [1] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>.
- [2] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage* 1999;9:195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>.
- [3] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.
- [4] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:11050–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>.
- [5] Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 2004;23:S69–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>.
- [6] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31:968–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- [7] Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;31:192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>.
- [8] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208–19.
- [9] Pindling. Appendix - z-score percentile for normal distribution n.d. https://www.pindling.org/Math/Learning/Basic_Math/Examples/supplimentary/Appendix_G_z_score/z_scores.htm (accessed September 17, 2018).
- [10] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual. San Antonio TX Psychol Corp 1997.
- [11] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) 2004.
- [12] Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–900.
- [13] Golden CJ. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology. CC Thomas; 1978.
- [14] Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. Groupe de Boeck; 2008.
- [15] Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203–14.
- [16] Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982;298:199–209.
- [17] SCHAEFER-COURCOT F, Martin Y, Rousseaux M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc Orthophonique* 1996;34:119–40.
- [18] Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:S119–27.

- [19] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
- [20] Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44:367–73.
- [21] Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention version 2.2. Herzogenrath Vera Fimm Psychol Testsysteme 2010.
- [22] Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 2009;45:S173-186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>.
- [23] Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003;50:1077–88. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>.
- [24] Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark M van B, Eisenberg HM, Jane JA, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991;75:S14–20. <https://doi.org/10.3171/sup.1991.75.1s.0s14>.

3. Discussion et perspectives

3.1. Évaluation volumétrique et atrophie

Notre première étude a porté sur le suivi d'une cohorte de patients TC et VS sur plus de 5 ans. Nous avons observé une perte très importante du volume cérébral chez les patients TC au cours de la période d'étude. Cette atrophie cérébrale prédominait dans la substance blanche profonde et les structures des noyaux gris profonds mais épargnait la substance grise corticale. Son intensité était plus prononcée chez les patients dont la récupération était altérée dans des régions spécifiques, à savoir le tronc cérébral, l'hippocampe droit et le pédoncule cérébral gauche. La description de ce phénomène remonte maintenant à plus de 30 ans¹⁸¹ et ces travaux fondateurs ont identifié les structures cérébrales profondes comme région d'intérêt.¹⁸² L'amélioration des techniques morphométriques descriptives a permis de mieux caractériser ces processus neurodégénératifs au fur et à mesure des années.^{187,246,247}

Cependant, l'évaluation des lésions tertiaires est resté un véritable défi, notamment au niveau du traitement des images pour des patients TCG avec un cerveau très endommagé.²⁴⁸ Quelques travaux sont comparables à notre méthode.^{225,246,249} Cependant, dans toutes ces études, la population n'était pas composée uniquement de patients ayant subi un TCG et la durée du suivi était inférieure à 60 mois avec des analyses morphométriques moins précises que la méthode de segmentation régionale longitudinale que nous avons employé ici. Nous avons également choisi d'utiliser une échelle GOSE dichotomisée et basée sur une approche fonctionnelle utilisée également dans d'autres travaux.^{250,251} Nous avons ainsi fait le choix d'exclure les patients présentant un score GOSE<3, ces malades représentant les patients végétatifs ou décédés. De la même manière, l'étude rapportée par Cole et coll. qui analysait un grand nombre de patients, n'incluait pas d'analyse DTI et commençait l'analyse morphométrique par IRM volumétrique 1 an après le TC, sans acquisition en phase subaiguë.²⁴⁹

Nos résultats sont cohérents avec les travaux précédents qui rapportent également l'apparition de phénomènes neurodégénératifs dans les régions profondes du cerveau.^{187,225,246,252} Il est important de noter que la perte volumétrique que nous avons observée ne peut être expliquée par un vieillissement physiologique normal. En effet, contrairement à de nombreuses études sans groupe de contrôle,²⁵³⁻²⁵⁵ nous avons suivi des VS de manière longitudinale afin de comparer de façon directe avec nos patients et n'avons pas constaté de changement significatif du volume cérébral au cours de cette période d'étude, ce qui est conforme aux variations retrouvées dans la littérature pour cette tranche d'âge.²⁵⁶ En revanche, nous avons observé une perte moyenne de volume cérébral de 2 % par an entre les deux acquisitions chez les patients TC. En comparant cette perte annuelle de volume cérébral à celles rapportées dans la littérature pour d'autres maladies neurodégénératives, il apparaît que la sévérité des processus neurodégénératifs chez les patients TC est très similaire

à celle des maladies neurodégénératives agressives telles que la maladie d'Alzheimer³⁷ ou la sclérose en plaque.²⁵⁷

Nous n'avons pas constaté de perte de volume cérébral dans la substance grise corticale. Nous également analysé les variations d'épaisseur corticale sans détecter de différence significative entre les groupes bien que cette approche ait l'avantage de ne pas être influencée par l'utilisation d'atlas anatomiques dans l'analyse volumétrique.²⁵⁸ Une autre explication de ce résultat pourrait être également que ces études concernaient des athlètes ayant subi des traumatismes répétés. Or, ce type de physiopathologie est caractérisé par la survenue d'une tauopathie qui a un tropisme plus fréquent dans la substance grise corticale⁸⁷ avec une présentation clinique dominée par les troubles moteurs et un syndrome parkinsonien.²⁵⁹ Notre population de patients souffrait de TCG avec lésion aiguë et une physiopathologie très différente de celle décrit précédemment. La population que nous décrivons constituerait potentiellement une catégorie différente de mécanismes neurodégénératifs spécifiques qui se produisent principalement dans les structures de la substance blanche et non plus dans la substance grise corticale.

D'un point de vue structurel, nous n'avons pas observé de différence volumétrique entre les patients GOSE 3-5 et GOSE 6-8 sur l'IRM initiale. Cependant, lors du suivi, les patients GOSE 3-5 présentaient une atrophie significativement plus importante dans le tronc cérébral, l'hippocampe droit et le pédoncule cérébral gauche lors de l'IRM de suivi. Le lien entre cette atrophie et l'altération des scores cliniques fonctionnels est également étayé par l'observation chez les patients GOSE 3-5 d'un score de mémoire épisodique plus faible lors du suivi clinique et une amnésie post-traumatique plus importante. Cependant, une relation causale anatomo-fonctionnelle doit encore être confirmée par un essai prospectif de plus grande envergure.

En ce qui concerne le deuxième travail, l'association entre l'émergence des TME et les antécédents de TC est bien documentée chez les patients TC modérés à sévères²⁶⁰⁻²⁶² ainsi que pour les TC légers, en montrant que ces patients ont également des hippocampes plus petits de manière bilatérale.²⁶³ D'autres travaux ont également montré que le volume de l'hippocampe, du cortex préfrontal latéral, du thalamus et de plusieurs sous-régions du cortex cingulaire pouvait prédire les résultats de la rééducation fonctionnelle de la mémoire chez les patients souffrant de TC.²⁶⁴ Il est important de noter que toutes ces structures sont des parties constitutives du circuit de Papez. Nous n'avons observé pas de changement volumétrique dans l'ensemble du circuit de Papez entre les patients TME- et TME+, mais retrouvons ces résultats dans l'analyse en sous-régions du circuit de Papez avec une atteinte de la substance blanche cingulaire postérieure, des régions thalamique et hippocampique mais avec un effet beaucoup plus prononcé dans l'analyse des mesures DTI. Des études récentes¹⁶⁴ montrent également que le cortex cingulaire postérieur est l'une des régions les plus systématiquement activées dans les tâches d'imagerie fonctionnelle faisant intervenir la mémoire autobiographique²⁶⁵ et le traitement sémantique, ce qui suggère qu'il sert d'interface entre le réseau sémantique et le système de mémoire épisodique.²⁶⁶ Bien que le cortex cingulaire postérieur ne reçoive pas de projections directes du cortex temporal antérieur, il est

fortement connecté au thalamus antérieur,²⁶⁷ une région précédemment identifiée comme étant impliquée dans les déficits de mémoire.¹⁶⁶ Il est ainsi de plus en plus probable que la perte d'afférences thalamiques antérieures vers le cortex cingulaire postérieur sous-tend une atrophie cingulaire postérieure, contribuant à augmenter les déficits de mémoire et de récupération sémantique dans certaines maladies.¹⁶⁴ Ces résultats encouragent donc à considérer le circuit de Papez avec une vision systémique pour mieux relier l'imagerie aux troubles de la mémoire, en particulier chez les patients TC où la physiopathologie paraît intimement liée à une atteinte préférentielle de ce circuit.

3.2. Apport de l'évaluation par une IRM comprenant un DTI

Outre la caractérisation volumétrique évaluée par l'IRM, le DTI a permis de fournir des informations sur l'intégrité de la substance blanche et sur les changements longitudinaux entre l'évaluation IRM initiale et celle de suivi. Dans notre étude, les mesures quantitatives normalisées ont montré que, dans la phase subaiguë, les patients avaient une FA faible avec une MD, AD et RD élevées dans les régions profondes du cerveau : le corps calleux, les noyaux gris centraux, le cingulum et le tronc cérébral. Lors de l'IRM de suivi, la FA était encore plus faible, accompagnée d'une MD, d'une AD et d'une RD plus élevées et de manière plus prononcée chez les patients GOSE 3-5. Ces résultats sont cohérents avec les autres études utilisant le DTI chez les TC.^{225,268} Comme vu précédemment, il est intéressant de noter que ces résultats peuvent être expliqués par les modèles de MEF, qui montrent que le corps calleux, le tronc cérébral, le mésencéphale, les thalami et la substance blanche profonde sont particulièrement sensibles aux forces de cisaillement en raison des propriétés mécaniques du de la faux et des trajets des faisceaux associatifs.^{122,124} Cette répartition topographique des forces biomécaniques entraîneraient donc des lésions plus importantes dans ces régions profondes.²⁶⁹ Nos explorations fournissent également des arguments physiopathologiques supplémentaires puisque les mesures DTI et la sévérité de l'atrophie étaient fortement corrélées avec la présence d'une altération du DTI initial et l'apparition d'une atrophie dans la même région lors de l'IRM de suivi. D'un point de vue anatomopathologique, ce phénomène pourrait s'expliquer par des lésions de démyélinisation et de dégénérescence axonale qui se produiraient toutes deux au cours des mois suivant le traumatisme, expliquant l'augmentation concomitante d'AD et de RD. Cependant, il est important de rappeler que ces conjectures restent à confirmer par des études histologiques concomitantes. De la même manière, on ne sait pas si la présence de ces lésions et la perte de volume qui surviennent dans la phase chronique sont une conséquence inévitable de la lésion initiale ou s'il s'agit d'un processus dynamique actif qui pourrait être évité ou atténué par des traitements. Il est également possible que l'évolution des résultats neuropsychologiques ne soit pas linéaire, avec une amélioration initiale puis une détérioration lorsque des lésions apparaissent. Cependant, les données récentes sur les protéinopathies et la protéine tau-phosphorylée montrent une propagation importante dans des parties du cerveau initialement saine^{76,80,100} et également la possibilité d'inoculation locale d'une tauopathie progressive post-traumatique sur cerveau

sain à partir d'un cerveau contus.¹⁰¹ Bien que préliminaires et expérimentaux, ces résultats suggèrent une réelle dynamique bien distincte du traumatisme initial avec des processus neurodégénératifs évoluant de manière indépendante. L'évaluation et le suivi de ces processus, et l'identification de cibles thérapeutiques paraissent prioritaires pour influencer le devenir à long terme de ces patients.

En ce qui concerne notre second travail, nous avons trouvé une FA normalisée beaucoup plus basse, associée à une MD, AD et RD plus élevées chez les patients TC dans le circuit de Papez que chez les VS.^{225,268} L'étude spécifique du circuit de Papez est cependant peu exploré dans la littérature.^{179,270,271} Deux études ont été réalisées par Jang et coll. sur le circuit de Papez utilisant le DTI. La première étude a été menée chez un patient présentant des troubles de la mémoire suite à une lésion ischémique. L'interruption du fornix était observée sur la DTI dans les deux hémisphères et un amincissement du tractus thalamo-cingulaire a été observé dans l'hémisphère droit.¹³³ Les auteurs suggéraient que l'analyse du circuit de Papez à l'aide du DTI pourrait fournir des informations utiles pour détecter une lésion qui ne pouvait pas être détectée par l'IRM conventionnelle. La deuxième étude a été menée sur un patient qui présentait de graves troubles de la mémoire épisodique et des confabulations suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne.¹⁵⁹ Le DTI était réalisé 3 mois après l'incident et les caractéristiques volumétrique et du DTI étaient analysées. La FA était significativement diminuée dans les deux voies thalamo-cingulaires et le fornix par rapport aux sujets témoins. La MD dans le tractus thalamo-cingulaire droit et le fornix était augmentée par rapport aux contrôles. Le cingulum gauche et le tractus thalamo-mamillo-thalamique ont montré une diminution significative de leur volume par rapport aux sujets témoins. Les auteurs ont établi un lien entre les lésions neuronales étendues et multiples du circuit de Papez chez les patients et la confabulation ainsi que les graves troubles de la mémoire observés cliniquement. Notre travail est donc consistant avec les données de la littérature et montre la supériorité du DTI par rapport aux analyses volumétriques pour l'appréciation fine des lésions éventuelles du circuit de Papez, avec des différences très notables entre les patients atteints de TME et les autres.

3.3. Utilisation de ces outils pour une meilleure pronostication de ces patients

L'IRM comprenant un DTI est utilisée couramment pour caractériser les lésions neurologiques et s'est avérée être un outil performant pour prédire le résultat chez les patients présentant des troubles de la conscience.²⁴¹ L'utilisation d'un classificateur SVM sur l'IRM initiale a montré que le DTI peut prédire une récupération "intermédiaire" avec une meilleure performance. La meilleure performance de prédiction des résultats neurologiques a été obtenue en combinant FA et MD mesurées à l'IRM initiale. Les mesures en DTI obtenues sur l'IRM initiale semblent être plus utiles que les images morphométriques pour prédire l'évolution neurologique à long terme après un TC. Notre modèle montre une meilleure

performance pronostique que d'autres travaux^{270,272-275} mais ces résultats doivent être confirmés sur une cohorte de validation. De manière similaire, notre deuxième travail montre l'intérêt de ces mesures pour prédire la survenue ou non de troubles de la mémoire chez les patients TC.

3.4. Exposition des limites liées à ces travaux

Les résultats de notre première étude doivent être interprétés à la lumière des limitations suivantes. Premièrement, nous ne pouvons pas exclure la possibilité de facteurs de confusion non mesurés dans cette étude d'observation. Nous avons évalué 22 patients au cours de notre période de suivi, ce qui ne représente que 12 % des patients initialement éligibles à l'inclusion. Les patients souffrant de TC sont bien connus pour être exposés à une perte de suivi pour ce type d'étude. Corrigan et coll. ont par exemple rapporté une perte de suivi de 60% à deux ans.²⁷⁶ De la même manière, l'étude Paris-TBI faisait état d'une perte cumulée de suivi de 87% à quatre ans.^{277,278} De plus, la conception de notre étude nécessitait des critères d'inclusion encore plus restrictifs que ces études (IRM longitudinale exploitable et recrutement de patients GOSE 3-8). L'évaluation neuropsychologique prévue dans notre étude n'était possible que si les patients pouvaient communiquer. Nous ne disposons donc pas de données concernant les patients en état végétatif ou décédés des suites d'un TC. Troisièmement, le modèle pronostique que nous proposons est basé sur cette petite cohorte et nécessite une cohorte de validation pour confirmer la fiabilité du pronostic fourni par les mesures DTI. Quatrièmement, l'étude de l'IRM structurelle dans les TCG représente un véritable défi tant pour le traitement des images que pour l'interprétation des résultats. La correction manuelle en cas d'échec de la segmentation automatisée pourrait être considérée comme une limitation de notre travail, mais elle reste la méthode recommandée et semble inévitable pour les TCG avec des lésions radiologiques importantes comprenant des contusions. En outre, le traitement longitudinal des images dans FreeSurfer réduit la variabilité interindividuelle et augmente la précision des mesures structurelles extraites.²³⁵ Cinquièmement, les conditions d'acquisition des IRM ne sont pas identiques entre les différentes machines utilisées. Cependant, les mesures issues de ces IRM ont été calibrées à partir des VS avec des paramètres DTI exprimés sous forme normalisées et permettent une comparaison directe entre les sujets, ce qui a été précédemment recommandé dans d'autres travaux.^{222 241} De même, tous les effets décrits dans ce travail ont été constatés à un niveau individuel chez tous les patients, sans résultats contradictoires.

En ce qui concerne le deuxième travail, il existe également plusieurs limitations. Premièrement, cette étude transversale a un cadre clinique prospectif mais n'apporte pas de suivi radiologique longitudinal car aucune IRM de base n'a pu être réalisée : une étude longitudinale permettrait d'évaluer l'évolution des mesures volumétriques et de diffusion chez ces patients. Deuxièmement, le circuit de Papez est également connu pour avoir une implication dans le contrôle et la gestion des émotions. Cette caractéristique cognitive n'a pas

été évaluée car l'évaluation des émotions est encore difficile à standardiser et se prête mieux à une exploration par IRM fonctionnelle lorsque celle-ci est possible. Troisièmement, le modèle pronostic nécessite ici aussi une cohorte de validation externe pour confirmer la fiabilité du diagnostic fourni par les données DTI. Cependant, elle apporte un réel intérêt car les évaluations neuropsychologiques sont des évaluations hautement qualifiées, difficiles à obtenir, longues à acquérir, et les patients peuvent montrer une fatigabilité importante qui limite l'interprétabilité des résultats. Cette évaluation pronostic par IRM pourrait donc être un outil de dépistage intéressant pour mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une rééducation.

3.5. Perspectives de la recherche

Compte tenu des différents résultats en rapport avec ces explorations, nous identifions plusieurs axes de recherche futures :

- Une caractérisation plus précise de l'occurrence et de la répartition dans le cerveau de ces lésions par une IRM multimodale permettrait de générer des cartes lésionnelles. De telles cartes lésionnelles pourraient être générées pour différents groupes de patients en fonction des caractéristiques cliniques initiales ou de l'étiologie, ce qui permettrait de mieux décrire les atteintes des patients TC en fonction de ces caractéristiques.

- L'application de nos modèles pronostiques sur des cohortes de validation de patients TC permettraient de valider les modèles pronostiques que nous proposons et de se rapprocher d'une translation à la pratique clinique.

- L'étude de l'impact des stratégies de rééducation cognitive sur l'évolution des lésions évaluées par une IRM multimodale comprenant un DTI avec une évaluation clinique concomitante. Il existe en effet des données montrant que l'utilisation d'aide-mémoires externes permet de compenser les troubles de la mémoire chez les personnes atteintes de TC. L'entraînement aux stratégies compensatoires s'avère efficace dans les déficiences de mémoire légères après un TC.^{279,280} Plusieurs études ont montré également l'intérêt des stratégies assistées par ordinateur qui amélioreraient l'attention, la mémoire et les compétences exécutives.²⁸¹⁻²⁸³ Il existe également des stratégies thérapeutiques médicamenteuses dont certaines sont recommandées par les sociétés savantes sans grand apport prouvé sur l'amélioration de la qualité de vie.²⁸⁴⁻²⁸⁸

- L'évaluation par une IRM multimodale comprenant un DTI de l'impact potentiel de stratégies thérapeutiques et de neuroprotection utilisées en phase initiale et leur effet sur l'apparition des lésions secondaires et tertiaires à distance. Les recherches de nouveaux traitements visant à limiter les phénomènes neurodégénératifs liés au TC pourraient ainsi s'inspirer des exemples d'autres maladies neurodégénératives en utilisant la neuroimagerie comme biomarqueur pour guider les essais cliniques.

Conclusion

Les différents types de catégories nosologiques liées aux maladies neurodégénératives associées à un TC sont décrites depuis plusieurs décennies. La durée et les conséquences du remodelage cérébral induits restaient cependant peu étudiés avec une absence de caractérisation fine de l'évolution des IRM depuis le trauma initial. Nos travaux nous ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes dégénératifs de ces patients traumatisés crâniens.

Dans notre premier travail, nous avons caractérisé une atrophie très importante des structures cérébrales profondes consécutive à un TC grave. Le DTI dans la phase subaiguë a également permis de préciser l'occurrence et la répartition spatiale des lésions tertiaires caractéristiques ainsi qu'une association de ces lésions avec le devenir neurologique à long terme des patients.

Dans notre deuxième travail, les résultats de l'analyse IRM comprenant un DTI ont montré que les patients avec troubles de la mémoire avaient des valeurs de FA significativement plus faibles et des valeurs de MD, RD et AD plus élevées dans le circuit de Papez que les autres patients sans troubles de la mémoire épisodique. Nous avons également décrit plus précisément les anomalies des sous-régions de ce circuit par une étude plus locale. Le potentiel des mesures par DTI pour faciliter le diagnostic de troubles de la mémoire épisodique chez les patients souffrant de TCG a également été exploré par un modèle multivarié.

Ces travaux permettent de mieux comprendre la physiopathologie précoce et chronique des TCG en explorant la relation entre l'intégrité anatomique évaluée par IRM comprenant un DTI et le devenir neurologique. Cette technique comporte ainsi un intérêt certain en tant que biomarqueur pour le suivi de ces patients et pourrait permettre l'évaluation plus fine de thérapies neuroprotectrices.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ghajar, J. Traumatic brain injury. *The Lancet* **356**, 923–929 (2000).
2. Teasdale, G., Jennett, B., Murray, L. & Murray, G. GLASGOW COMA SCALE: TO SUM OR NOT TO SUM? *The Lancet* **322**, 678 (1983).
3. Teasdale, G. & Jennett, B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir. (Wien)* **34**, 45–55 (1976).
4. Bodanapally, U. K., Sours, C., Zhuo, J. & Shanmuganathan, K. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol. Clin.* **53**, 695–715 (2015).
5. Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F. & Kraus, J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir. (Wien)* **148**, 255–268; discussion 268 (2006).
6. Faul M, Xu L, Wald MMCV. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
7. Capizzi, A., Woo, J. & Verduzco-Gutierrez, M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med. Clin. North Am.* **104**, 213–238 (2020).
8. Tiret, L. *et al.* The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths. *Int. J. Epidemiol.* **19**, 133–140 (1990).
9. Paget, L.-M. *et al.* Trauma centre admissions for traumatic brain injury in France: One-year epidemiological analysis of prospectively collected data. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **40**, 100804 (2021).
10. Maas, A. *et al.* Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* **16**, (2017).
11. Manley, G. Hypotension, Hypoxia, and Head Injury: Frequency, Duration, and Consequences. *Arch. Surg.* **136**, 1118 (2001).
12. Geeraerts, T. *et al.* Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* (2017) doi:10.1016/j.accpm.2017.12.001.
13. Brain Trauma Foundation *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma* **24 Suppl 1**, S59-64 (2007).
14. Foundation (US), B. T. & Surgeons, A. A. of N. *Management and prognosis of severe traumatic brain injury.* vol. 17 (Amer Assn of Neurological Surg, 2000).
15. Robba, C. *et al.* Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* **20**, 548–558 (2021).
16. Hoffman, H. *et al.* Outcomes associated with brain tissue oxygen monitoring in patients with severe traumatic brain injury undergoing intracranial pressure monitoring. *J. Neurosurg.* **1**, 1–8 (2021).
17. Carney, N. *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* **80**, 6–15 (2017).
18. Stocchetti, N. & Maas, A. I. R. Traumatic Intracranial Hypertension. *N. Engl. J. Med.*

370, 2121–2130 (2014).

19. Cooper, D. J. *et al.* Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1493–1502 (2011).

20. Andrews, P. J. *et al.* Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2403–2412 (2015).

21. Kramer, A. H. *et al.* Decompressive craniectomy in patients with traumatic brain injury: are the usual indications congruent with those evaluated in clinical trials? *Neurocrit. Care* **25**, 10–19 (2016).

22. Corrigan, J. D. *et al.* US population estimates of health and social outcomes 5 years after rehabilitation for traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* **29**, E1-9 (2014).

23. Coronado, V. G. *et al.* Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995–2009. *J. Safety Res.* **43**, 299–307 (2012).

24. Katz, D. I., Alexander, M. P. & Klein, R. B. Recovery of arm function in patients with paresis after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **79**, 488–493 (1998).

25. Jang, S. H. Review of motor recovery in patients with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* **24**, 349–353 (2009).

26. Katz, D. I., White, D. K., Alexander, M. P. & Klein, R. B. Recovery of ambulation after traumatic brain injury | No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit upon the author(s) or upon any organization with which the author(s) is/are associated. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **85**, 865–869 (2004).

27. Rabinowitz, A. R. & Levin, H. S. Cognitive Sequelae of Traumatic Brain Injury. *Psychiatr. Clin. North Am.* **37**, 1–11 (2014).

28. Pochard, F., Kentish-Barnes, N. & Azoulay, E. Évaluation des conséquences psychologiques d'un séjour en réanimation. *Réanimation* **16**, 533–537 (2007).

29. Azoulay, E. *et al.* Risk of Post-traumatic Stress Symptoms in Family Members of Intensive Care Unit Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 987–994 (2005).

30. Hoge, C. W. *et al.* Mild traumatic brain injury in US soldiers returning from Iraq. *N. Engl. J. Med.* **358**, 453–463 (2008).

31. Belanger, H. G., Kretzmer, T., Vanderploeg, R. D. & French, L. M. Symptom complaints following combat-related traumatic brain injury: relationship to traumatic brain injury severity and posttraumatic stress disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **16**, 194–199 (2010).

32. Turnbull, S. J., Campbell, E. A. & Swann, I. J. Post-traumatic stress disorder symptoms following a head injury: does amnesia for the event influence the development of symptoms? *Brain Inj.* **15**, 775–785 (2001).

33. McAllister, T. W., Flashman, L. A., McDonald, B. C. & Saykin, A. J. Mechanisms of working memory dysfunction after mild and moderate TBI: evidence from functional MRI and neurogenetics. *J. Neurotrauma* **23**, 1450–1467 (2006).

34. Gil, S., Caspi, Y., Ben-Ari, I. Z., Koren, D. & Klein, E. Does memory of a traumatic event increase the risk for posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury? A prospective study. *Am. J. Psychiatry* **162**, 963–969 (2005).

35. Gil, S., Caspi, Y., Ben-Ari, I. & Klein, E. Memory of the traumatic event as a risk factor for the development of PTSD: Lessons from the study of traumatic brain injury. *CNS Spectr.* **11**, 603–607 (2006).

36. Seel, R. T. *et al.* Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **84**, 177–184 (2003).
37. Bombardier, C. H. *et al.* Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *Jama* **303**, 1938–1945 (2010).
38. Jorge, R. E. *et al.* Major depression following traumatic brain injury. *Arch. Gen. Psychiatry* **61**, 42–50 (2004).
39. Rogers, J. M. & Read, C. A. Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. *Brain Inj.* **21**, 1321–1333 (2007).
40. Silver, J. M., Kramer, R., Greenwald, S. & Weissman, M. The association between head injuries and psychiatric disorders: findings from the New Haven NIMH Epidemiologic Catchment Area Study. *Brain Inj.* **15**, 935–945 (2001).
41. Meares, S. *et al.* Mild traumatic brain injury does not predict acute postconcussion syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 300–306 (2008).
42. Compère, S. *et al.* Liens entre traumatisme crânien léger et état de stress post-traumatique: état des lieux et spécificités de survenue dans la population militaire. *Lett. Médecine Phys. Réadapt.* **29**, 241–250 (2013).
43. van Reekum, R., Cohen, T. & Wong, J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **12**, 316–327 (2000).
44. Sagduyu, K. Association of mild traumatic brain injury with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 0–0 (2002).
45. Bjork, J. M. & Grant, S. J. Does Traumatic Brain Injury Increase Risk for Substance Abuse? *J. Neurotrauma* **26**, 1077–1082 (2009).
46. Lermuzeaux, C. Les troubles psychiatriques post-traumatiques chez le traumatisé crânien. *Inf. Psychiatr.* **Volume 88**, 345–352 (2012).
47. Gardani, M., Morfiri, E., Thomson, A., O'Neill, B. & McMillan, T. M. Evaluation of sleep disorders in patients with severe traumatic brain injury during rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, 1691–1697. e3 (2015).
48. Durand, E. *et al.* Prevalence of traumatic brain injury and epilepsy among prisoners in France: Results of the Fleury TBI study. *Brain Inj.* **30**, 363–372 (2016).
49. Lombard, L. A. & Zafonte, R. D. Agitation After Traumatic Brain Injury: Considerations and Treatment Options. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **84**, 797–812 (2005).
50. Hart, T. *et al.* Functional recovery after severe traumatic brain injury: an individual growth curve approach. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **95**, 2103–2110 (2014).
51. Iaccarino, M. A., Bhatnagar, S. & Zafonte, R. Chapter 26 - Rehabilitation after traumatic brain injury. in *Handbook of Clinical Neurology* (eds. Grafman, J. & Salazar, A. M.) vol. 127 411–422 (Elsevier, 2015).
52. FAAMA, F. S. Z., MD, FAAN. *Manual of Traumatic Brain Injury: Assessment and Management.* (Springer Publishing Company, 2016).
53. Walker, W. C. *et al.* A multicentre study on the clinical utility of post-traumatic amnesia duration in predicting global outcome after moderate-severe traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 87–89 (2010).
54. Austin, C. A., Slomine, B. S., DeMatt, E. J., Salorio, C. F. & Suskauer, S. J. Time to follow commands remains the most useful injury severity variable for predicting WeeFIM®

scores 1 year after paediatric TBI. *Brain Inj.* **27**, 1056–1062 (2013).

55. Sherer, M., Struchen, M. A., Yablon, S. A., Wang, Y. & Nick, T. G. Comparison of indices of traumatic brain injury severity: Glasgow Coma Scale, length of coma and post-traumatic amnesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 678–685 (2008).

56. Nakase-Richardson, R. *et al.* Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI Model Systems Programs. *J. Neurotrauma* **29**, 59–65 (2012).

57. Marshall, L. F. *et al.* A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg.* **75**, S14–S20 (1991).

58. Maas, A. I., Hukkelhoven, C. W., Marshall, L. F. & Steyerberg, E. W. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* **57**, 1173–1182 (2005).

59. Chun, K. A. *et al.* Interobserver variability in the assessment of CT imaging features of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **27**, 325–330 (2010).

60. Yuh, E. L., Cooper, S. R., Ferguson, A. R. & Manley, G. T. Quantitative CT improves outcome prediction in acute traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **29**, 735–746 (2012).

61. Yuh, E. L. *et al.* Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* **73**, 224–235 (2013).

62. Ashwal, S. *et al.* Susceptibility-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in assessment of outcome after pediatric traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **87**, 50–58 (2006).

63. Geurts, B. H. J., Andriessen, T. M. J. C., Goraj, B. M. & Vos, P. E. The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection. *Brain Inj.* **26**, 1439–1450 (2012).

64. Beauchamp, M. H. *et al.* Detecting traumatic brain lesions in children: CT versus MRI versus susceptibility weighted imaging (SWI). *J. Neurotrauma* **28**, 915–927 (2011).

65. Chastain, C. A. *et al.* Predicting Outcomes of Traumatic Brain Injury by Imaging Modality and Injury Distribution. *J. Neurotrauma* **26**, 1183–1196 (2009).

66. Ashwal, S. *et al.* P214 Prevalence of cerebral microhemorrhage on susceptibility weighted imaging and correlation with long term outcome in pediatric no. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* S87 (2009).

67. Belli, A. *et al.* Extracellular N-acetylaspartate depletion in traumatic brain injury. *J. Neurochem.* **96**, 861–869 (2006).

68. Signoretti, S. *et al.* Assessment of mitochondrial impairment in traumatic brain injury using high-resolution proton magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosurg.* **108**, 42–52 (2008).

69. Ashwal, S. *et al.* Proton Spectroscopy Detected Myoinositol in Children with Traumatic Brain Injury. *Pediatr. Res.* **56**, 630–638 (2004).

70. Love, S., Louis, D. & Ellison, D. W. *Greenfield's Neuropathology, 2-Volume Set.* (CRC Press, 2008).

71. Tseng, W.-C. *et al.* The association between skull bone fractures and outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* **71**, 1611–1614 (2011).

72. Graham, D. I., Gennarelli, TA, McIntosh, TK. *Trauma* 823–898 (2002).

73. Mckissock, W., Taylor, J., Bloom, W. & Till, K. Extradural haematoma: observations

on 125 cases. *The Lancet* **276**, 167–172 (1960).

74. Harvey, L. A. & Close, J. C. Traumatic brain injury in older adults: characteristics, causes and consequences. *Injury* **43**, 1821–1826 (2012).

75. Meaney, D. F. *et al.* Biomechanical analysis of experimental diffuse axonal injury. *J. Neurotrauma* **12**, 689–694 (1995).

76. Johnson, V. E., Stewart, W. & Smith, D. H. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* **246**, 35–43 (2013).

77. Smith, D. H., Wolf, J. A., Lusardi, T. A., Lee, V. M.-Y. & Meaney, D. F. High tolerance and delayed elastic response of cultured axons to dynamic stretch injury. *J. Neurosci.* **19**, 4263–4269 (1999).

78. Durham, S. *et al.* CHOP Infant Coma Scale ('Infant Face Scale'): A novel coma scale for children less than two years of age. *J. Neurotrauma* **17**, 729–37 (2000).

79. McKee, A. C. & Daneshvar, D. H. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* **127**, 45–66 (2015).

80. Tagge, C. A. *et al.* Concussion, microvascular injury, and early tauopathy in young athletes after impact head injury and an impact concussion mouse model. *Brain* **141**, 422–458 (2018).

81. Graham, N. S. & Sharp, D. J. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 1221–1233 (2019).

82. Tagge, C. A. *et al.* Concussion, microvascular injury, and early tauopathy in young athletes after impact head injury and an impact concussion mouse model. *Brain* **141**, 422–458 (2018).

83. Bye, N. *et al.* Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp. Neurol.* **204**, 220–233 (2007).

84. Loane, D. J., Kumar, A., Stoica, B. A., Cabatbat, R. & Faden, A. I. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma: association with chronic microglial activation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **73**, 14–29 (2014).

85. Goldstein, L. E. *et al.* Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Sci. Transl. Med.* **4**, 134ra60-134ra60 (2012).

86. Harris, T. C., de Rooij, R. & Kuhl, E. The shrinking brain: cerebral atrophy following traumatic brain injury. *Ann. Biomed. Eng.* **47**, 1941–1959 (2019).

87. McKee, A. C. *et al.* The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain J. Neurol.* **136**, 43–64 (2013).

88. Smith, D. H., Johnson, V. E. & Stewart, W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 211–221 (2013).

89. Li, L. *et al.* The association between apolipoprotein E and functional outcome after traumatic brain injury: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **94**, (2015).

90. Falcon, B. *et al.* Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature* **568**, 420–423 (2019).

91. Lolekha, P., Phanthumchinda, K. & Bhidayasiri, R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Mov. Disord.* **25**, 1895–1901 (2010).

92. Ghajari, M., Hellyer, P. J. & Sharp, D. J. Computational modelling of traumatic brain

injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology. *Brain J. Neurol.* **140**, 333–343 (2017).

93. Montenegro, P., Corp, D., Stein, T., Cantu, R. & Stern, R. Chronic Traumatic Encephalopathy: Historical Origins and Current Perspective. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **11**, (2015).

94. Johnson, V. E. *et al.* Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* **136**, 28–42 (2013).

95. SMITH, D. H. *et al.* Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J. Neurotrauma* **14**, 715–727 (1997).

96. Ramlackhansingh, A. F. *et al.* Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* **70**, 374–383 (2011).

97. Scott, G. *et al.* Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration. *Brain* **141**, 459–471 (2018).

98. Riley, D. O., Robbins, C. A., Cantu, R. C. & Stern, R. A. Chronic traumatic encephalopathy: contributions from the Boston University Center for the Study of Traumatic Encephalopathy. *Brain Inj.* **29**, 154–163 (2015).

99. Mez, J. *et al.* Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA* **318**, 360–370 (2017).

100. Kondo, A. *et al.* Antibody against early driver of neurodegeneration cis P-tau blocks brain injury and tauopathy. *Nature* **523**, 431–436 (2015).

101. Zanier, E. R. *et al.* Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. *Brain* **141**, 2685–2699 (2018).

102. Wang, H.-K. *et al.* Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 1080–1085 (2012).

103. Shively, S., Scher, A. I., Perl, D. P. & Diaz-Arrastia, R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch. Neurol.* **69**, 1245–1251 (2012).

104. Wilson, L. *et al.* The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* **16**, 813–825 (2017).

105. Shaw, L. M., Korecka, M., Clark, C. M., Lee, V. M.-Y. & Trojanowski, J. Q. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **6**, 295–303 (2007).

106. Rowson, B., Rowson, S. & Duma, S. M. Biomechanical Forces Involved in Brain Injury. *Textb. Trauma. Brain Inj. Silver JM McAllister TW Arciniegas DB Eds* 25–39 (2018).

107. Meaney, D. F., Morrison, B. & Dale Bass, C. The mechanics of traumatic brain injury: a review of what we know and what we need to know for reducing its societal burden. *J. Biomech. Eng.* **136**, 021008 (2014).

108. Abdul-Aziz, A., Tong, M. T. & Kaufman, A. Thermal finite-element analysis of space shuttle main engine turbine blade. *Finite Elem. Anal. Des.* **5**, 337–348 (1989).

109. DiMasi, F., Tong, P., Marcus, J. H., Gabler, H. C. & Eppinger, R. H. Simulated head impacts with upper interior structures using rigid and anatomic brain models. in *The finite element method in the 1990's* 333–345 (Springer, 1991).

110. Ruan, J. S., Khalil, T. B. & King, A. I. *Finite element modeling of direct head impact.* (1993).

111. Zhou, L., Puri, V. M., Anantheswaran, R. C. & Yeh, G. Finite element modeling of heat

and mass transfer in food materials during microwave heating—Model development and validation. *J. Food Eng.* **25**, 509–529 (1995).

112. Turquier, F. *et al.* Validation study of a 3D finite element head model against experimental data. *SAE Trans.* 1912–1923 (1996).

113. Bandak, F. A., Tannous, R. E. & Toridis, T. On the development of an osseoligamentous finite element model of the human ankle joint. *Int. J. Solids Struct.* **38**, 1681–1697 (2001).

114. Nishimoto, T. & Murakami, S. Relation between diffuse axonal injury and internal head structures on blunt impact. (1998).

115. Yang, K. H., Zhu, F., Luan, F., Zhao, L. & Begeman, P. C. *Development of a finite element model of the human neck.* (1998).

116. Zienkiewicz, O. C., Taylor, R. L. & Zhu, J. Z. *The finite element method: its basis and fundamentals.* (Elsevier, 2005).

117. Giudice, J. S. *et al.* Calibration of a Heterogeneous Brain Model Using a Subject-Specific Inverse Finite Element Approach. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **9**, 354 (2021).

118. Horstemeyer, M. F., Panzer, M. B. & Prabhu, R. K. State-of-the-Art modeling and simulation of the brain's response to mechanical loads. *Ann. Biomed. Eng.* **47**, 1829–1831 (2019).

119. Madhukar, A. & Ostoja-Starzewski, M. Finite element methods in human head impact simulations: a review. *Ann. Biomed. Eng.* **47**, 1832–1854 (2019).

120. Kleiven, S. Why most traumatic brain injuries are not caused by linear acceleration but skull fractures are. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **1**, 15 (2013).

121. Bradshaw, D. R. S. & Morfey, C. L. *Pressure and shear responses in brain injury models.* (2001).

122. Ho, J., Zhou, Z., Li, X. & Kleiven, S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J. Biomech.* **60**, (2017).

123. Hernandez, F. *et al.* Lateral impacts correlate with falx cerebri displacement and corpus callosum trauma in sports-related concussions. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **18**, 631–649 (2019).

124. Giordano, C., Zappalà, S. & Kleiven, S. Anisotropic finite element models for brain injury prediction: the sensitivity of axonal strain to white matter tract inter-subject variability. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **16**, 1269–1293 (2017).

125. Kleiven, S. Finite element modeling of the human head. (KTH, 2002).

126. Li, X., Zhou, Z. & Kleiven, S. An anatomically detailed and personalizable head injury model: Significance of brain and white matter tract morphological variability on strain. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **20**, 403–431 (2021).

127. Yu, X., Azor, A., J Sharp, D. & Ghajari, M. Mechanisms of tensile failure of cerebrospinal fluid in blast traumatic brain injury. *Extreme Mech. Lett.* **38**, 100739 (2020).

128. Zhou, Z., Li, X. & Kleiven, S. Evaluation of brain-skull interface modelling approaches on the prediction of acute subdural hematoma in the elderly. *J. Biomech.* **105**, 109787 (2020).

129. Siegkas, P., Sharp, D. J. & Ghajari, M. The traumatic brain injury mitigation effects of a new viscoelastic add-on liner. *Sci. Rep.* **9**, 1–10 (2019).

130. Chu, C.-S., Lin, M.-S., Huang, H.-M. & Lee, M.-C. Finite element analysis of cerebral contusion. *J. Biomech.* **27**, 187–194 (1994).

- 131.Zhang, L., Yang, K. H. & King, A. I. Comparison of Brain Responses Between Frontal and Lateral Impacts by Finite Element Modeling. *J. Neurotrauma* **18**, 21–30 (2001).
- 132.Donat, C. K. *et al.* From biomechanics to pathology: predicting axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury. *Brain* **144**, 70–91 (2021).
- 133.Jang, S. H. & Kwon, H. G. Neural injury of the Papez circuit following hypoxic–ischemic brain injury. *Medicine (Baltimore)* **95**, (2016).
- 134.Shah, A., Jhavar, S. S. & Goel, A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **19**, 289–298 (2012).
- 135.Katayama, K., Takahashi, N., Ogawara, K. & Hattori, T. Pure topographical disorientation due to right posterior cingulate lesion. *Cortex* **35**, 279–282 (1999).
- 136.Maeshima, S. & Osawa, A. Memory Impairment Due to Stroke. *Exon Publ.* 111–119 (2021).
- 137.Park, K. W., Seo, J. H. & Yoon, G.-U. Selective anterograde amnesia with thalamus and hippocampal lesions in neuro-Behcet’s disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **109**, 470–473 (2007).
- 138.Korematsu, K., Hori, T., Morioka, M. & Kuratsu, J. Memory impairment due to a small unilateral infarction of the fornix. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **112**, 164–166 (2010).
- 139.Amuluru, K., Filippi, C. G. & Lignelli, A. Acute amnesia due to isolated mammillary body infarct. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **24**, e303–e305 (2015).
- 140.Escobar, I., Xu, J., Jackson, C. & Perez-Pinzon, M. Altered Neural Networks in the Papez Circuit: Implications for Cognitive Dysfunction after Cerebral Ischemia. *J. Alzheimers Dis.* **67**, 1–22 (2018).
- 141.Wei, P.-H. *et al.* In vivo visualization of connections among revised Papez circuit hubs using full q-space diffusion spectrum imaging tractography. *Neuroscience* **357**, 400–410 (2017).
- 142.Mufson, E. J. & Pandya, D. N. Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **225**, 31–43 (1984).
- 143.Sripanidkulchai, K. & Wyss, J. M. Thalamic projections to retrosplenial cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* **254**, 143–165 (1986).
- 144.Shibata, H. Direct projections from the anterior thalamic nuclei to the retrohippocampal region in the rat. *J. Comp. Neurol.* **337**, 431–445 (1993).
- 145.Aggleton, J. P. Looking beyond the hippocampus: old and new neurological targets for understanding memory disorders. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* **281**, 20140565 (2014).
- 146.Vogt, B. A. Regions and subregions of the cingulate cortex. *Cingulate Neurobiol. Dis.* **1**, 31 (2009).
- 147.Leech, R. & Sharp, D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* **137**, 12–32 (2014).
- 148.Dillen, K. N. *et al.* Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* **44**, 114–126 (2016).
- 149.Fernandez-Miranda, J. C. *et al.* High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery* **71**, 430–453 (2012).
- 150.Zhou, J. & Seeley, W. W. Network dysfunction in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. *Biol. Psychiatry* **75**, 565–573 (2014).

151. Frankland, P. W. & Bontempi, B. The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 119–130 (2005).
152. Willshaw, D. J. & Buckingham, J. T. An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **329**, 205–215 (1990).
153. Vann, S. D. & Nelson, A. J. The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. *Prog. Brain Res.* **219**, 163–185 (2015).
154. Escobar, I., Xu, J., Jackson, C. W. & Perez-Pinzon, M. A. Altered neural networks in the Papez Circuit: implications for cognitive dysfunction after cerebral ischemia. *J. Alzheimers Dis.* **67**, 425–446 (2019).
155. Whiting, M. D., Baranova, A. I. & Hamm, R. J. Cognitive Impairment following Traumatic Brain Injury. in *Animal Models of Cognitive Impairment* (eds. Levin, E. D. & Buccafusco, J. J.) (CRC Press/Taylor & Francis, 2006).
156. Lyeth, B. G. *et al.* Prolonged memory impairment in the absence of hippocampal cell death following traumatic brain injury in the rat. *Brain Res.* **526**, 249–258 (1990).
157. Horstmann, A. *et al.* Resuscitating the heart but losing the brain: brain atrophy in the aftermath of cardiac arrest. *Neurology* **74**, 306–312 (2010).
158. Tariq, A. *et al.* Loss of long-term potentiation in the hippocampus after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuroscience* **165**, 418–426 (2010).
159. Jang, S. H. & Yeo, S. S. Injury of the Papez circuit in a patient with provoked confabulation following subarachnoid hemorrhage: a diffusion tensor tractography study. *Acta Neurol. Belg.* **116**, 655–658 (2016).
160. Han, S. M. *et al.* Molecular alterations in the hippocampus after experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 108–117 (2014).
161. Cohen, J. D., Dunbar, K. O., Barch, D. M. & Braver, T. S. Issues concerning relative speed of processing hypotheses, schizophrenic performance deficits, and prefrontal function: Comment on Schooler *et al.* (1997). (1997).
162. Hamelin, S. & Depaulis, A. Revisiting hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy according to the “two-hit” hypothesis. *Rev. Neurol. (Paris)* **171**, 227–235 (2015).
163. Kern, K. C. *et al.* Fornix damage limits verbal memory functional compensation in multiple sclerosis. *Neuroimage* **59**, 2932–2940 (2012).
164. Tan, R. H. *et al.* Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain J. Neurol.* **137**, 2065–2076 (2014).
165. Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J. & Hornberger, M. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain* **139**, 1877–1890 (2016).
166. Hornberger, M. *et al.* In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* **135**, 3015–3025 (2012).
167. Rees, L., Marshall, S., Hartridge, C., Mackie, D. & Weiser, M. Cognitive interventions post acquired brain injury. *Brain Inj.* **21**, 161–200 (2007).
168. Ponsford, J. & Kinsella, G. Attentional deficits following closed-head injury. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **14**, 822–838 (1992).
169. Levin, H. & Kraus, M. F. The frontal lobes and traumatic brain injury. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (1994).

170. LEVIN, H. S. Prediction of recovery from traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **12**, 913–922 (1995).
171. Scheid, R., Walther, K., Guthke, T., Preul, C. & von Cramon, D. Y. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch. Neurol.* **63**, 418–424 (2006).
172. Draper, K. & Ponsford, J. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. *Neuropsychology* **22**, 618 (2008).
173. Barman, A., Chatterjee, A. & Bhide, R. Cognitive impairment and rehabilitation strategies after traumatic brain injury. *Indian J. Psychol. Med.* **38**, 172–181 (2016).
174. Lowenstein, D. H. Traumatic brain injury: A glimpse of order among chaos? (2009).
175. Ho, J., Zhou, Z., Li, X. & Kleiven, S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J. Biomech.* **60**, (2017).
176. Douglas, D. B. *et al.* Diffusion Tensor Imaging of TBI: Potentials and Challenges. *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI* **24**, 241–251 (2015).
177. Parmentier-Decrucq, E. *et al.* Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors. *Ann. Intensive Care* **3**, 1–10 (2013).
178. Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A. & Lethimonnier, F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* **24**, 478–488 (2006).
179. *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook.* (Springer-Verlag, 2016).
180. Rutgers, D. R. *et al.* White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Am. J. Neuroradiol.* **29**, 514–519 (2008).
181. Gale, S. D., Burr, R. B., Bigler, E. D. & Blatter, D. Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury. *Brain Res. Bull.* **32**, 345–349 (1993).
182. Yeo, R. A. & BIGLER, E. CALLOSAL MORPHOLOGY IN CLOSED-HEAD-INJURY PATIENTS. in *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* vol. 13 63–63 (SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS, 1991).
183. Clarkson, M. J. *et al.* A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *NeuroImage* **57**, 856–865 (2011).
184. Ashburner, J. & Friston, K. J. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* **11**, 805–821 (2000).
185. Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* **9**, 179–194 (1999).
186. Gao, Y. *et al.* Changes in Cortical Thickness in Patients With Early Parkinson’s Disease at Different Hoehn and Yahr Stages. *Front. Hum. Neurosci.* **12**, 469 (2018).
187. Sidaros, A. *et al.* Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: A longitudinal study with clinical correlates. *NeuroImage* **44**, 1–8 (2009).
188. Asken, B. M., DeKosky, S. T., Clugston, J. R., Jaffee, M. S. & Bauer, R. M. Diffusion tensor imaging (DTI) findings in adult civilian, military, and sport-related mild traumatic brain injury (mTBI): a systematic critical review. *Brain Imaging Behav.* 1–28 (2017) doi:10.1007/s11682-017-9708-9.
189. Jones, D. K., Knösche, T. R. & Turner, R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do’s and don’ts of diffusion MRI. *NeuroImage* **73**, 239–254 (2013).

190. Assaf, Y. & Pasternak, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J. Mol. Neurosci.* **34**, 51–61 (2008).
191. Budde, M. D. *et al.* Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Med. Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* **57**, 688–695 (2007).
192. Filley, C. M. White matter and behavioral neurology. (2005).
193. Horsfield, M. A. & Jones, D. K. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases—a review. *NMR Biomed. Int. J. Devoted Dev. Appl. Magn. Reson. Vivo* **15**, 570–577 (2002).
194. Werring, D. J., Clark, C. A., Barker, G. J., Thompson, A. J. & Miller, D. H. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* **52**, 1626–1626 (1999).
195. Wozniak, J. R. & Lim, K. O. Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **30**, 762–774 (2006).
196. Partridge, S. C. *et al.* Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage* **22**, 1302–1314 (2004).
197. Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L. & Beaulieu, C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* **40**, 1044–1055 (2008).
198. Cascio, C. J., Gerig, G. & Piven, J. Diffusion tensor imaging: application to the study of the developing brain. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **46**, 213–223 (2007).
199. Hüppi, P. S. *et al.* Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr. Res.* **44**, 584–590 (1998).
200. Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S. & Rockel, C. White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. *Neuroimage* **33**, 936–946 (2006).
201. Schmithorst, V. J., Wilke, M., Dardzinski, B. J. & Holland, S. K. Cognitive functions correlate with white matter architecture in a normal pediatric population: a diffusion tensor MRI study. *Hum. Brain Mapp.* **26**, 139–147 (2005).
202. Hüppi, P. S. & Dubois, J. Diffusion tensor imaging of brain development. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* vol. 11 489–497 (Elsevier, 2006).
203. Beaulieu, C. What makes diffusion anisotropic in the nervous system. *Diffus. MRI Theory Methods Appl.* 92–109 (2011).
204. Zhai, G., Lin, W., Wilber, K. P., Gerig, G. & Gilmore, J. H. Comparisons of regional white matter diffusion in healthy neonates and adults performed with a 3.0-T head-only MR imaging unit. *Radiology* **229**, 673–681 (2003).
205. Huang, H. *et al.* White and gray matter development in human fetal, newborn and pediatric brains. *Neuroimage* **33**, 27–38 (2006).
206. Maas, L. C. *et al.* Early laminar organization of the human cerebrum demonstrated with diffusion tensor imaging in extremely premature infants. *Neuroimage* **22**, 1134–1140 (2004).
207. Uluğ, A. M., Beauchamp Jr, N., Bryan, R. N. & Van Zijl, P. C. Absolute quantitation of diffusion constants in human stroke. *Stroke* **28**, 483–490 (1997).
208. Engelbrecht, V., Scherer, A., Rassek, M., Witsack, H. J. & Mödder, U. Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain

with white matter diseases. *Radiology* **222**, 410–418 (2002).

209.Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y. & Basser, P. J. AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* **59**, 1347–1354 (2008).

210.Oishi, K. *et al.* Multi-contrast human neonatal brain atlas: application to normal neonate development analysis. *Neuroimage* **56**, 8–20 (2011).

211.Xu, D., Mukherjee, P. & Barkovich, A. J. Pediatric brain injury: can DTI scalars predict functional outcome? *Pediatr. Radiol.* **43**, 55–59 (2013).

212.Song, S.-K. *et al.* Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* **17**, 1429–1436 (2002).

213.Field, A. S. *et al.* Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* **20**, 555–562 (2004).

214.Wheeler-Kingshott, C. A. & Cercignani, M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn. Reson. Med. Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* **61**, 1255–1260 (2009).

215.Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P. & Henry, R. G. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **29**, 632–641 (2008).

216.Mori, S. & Zhang, J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* **51**, 527–539 (2006).

217.Newcombe, V. F. J. *et al.* Analysis of acute traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging. *Br. J. Neurosurg.* **21**, 340–348 (2007).

218.Kraus, M. F. *et al.* White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* **130**, 2508–2519 (2007).

219.Van Der Eerden, A. W. *et al.* White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology* **270**, 506–516 (2014).

220.Perlbarg, V. *et al.* Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 3924–3933 (2009).

221.Tollard, E. *et al.* Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results. *Crit. Care Med.* **37**, 1448–1455 (2009).

222.Galanaud, D. *et al.* Assessment of White Matter Injury and Outcome in Severe Brain Trauma: A Prospective Multicenter Cohort. *Anesthesiology* **117**, 1300–1310 (2012).

223.Kumar, R. *et al.* Comparative evaluation of corpus callosum DTI metrics in acute mild and moderate traumatic brain injury: its correlation with neuropsychometric tests. *Brain Inj.* **23**, 675–685 (2009).

224.Matsushita, M., Hosoda, K., Naitoh, Y., Yamashita, H. & Kohmura, E. Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults. *J. Neurosurg.* **115**, 130–139 (2011).

225.Newcombe, V. F. J. *et al.* Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study.

Neurorehabil. Neural Repair **30**, 49–62 (2016).

226. Multimodal Resonance Imaging for Outcome Prediction on Coma Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00577954>.

227. Holshouser, B. A., Tong, K. A. & Ashwal, S. Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 1276–1285 (2005).

228. Diffuse Axonal Injury Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography. (2016).

229. Adams, J. H., Jennett, B., McLellan, D. R., Murray, L. S. & Graham, D. I. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *J. Clin. Pathol.* **52**, 804–806 (1999).

230. Firsching, R. *et al.* Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J. Neurosurg.* **89**, 707–712 (1998).

231. Firsching, R. *et al.* Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir. (Wien)* **143**, 263–271 (2001).

232. Firsching, R., Woischneck, D., Klein, S., Ludwig, K. & Döhring, W. Brain stem lesions after head injury. *Neurol. Res.* **24**, 145–146 (2002).

233. Jennett, B., Snoek, J., Bond, M. R. & Brooks, N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **44**, 285–293 (1981).

234. Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L. & Robles, M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **31**, 192–203 (2010).

235. Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D. & Fischl, B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* **61**, 1402 (2012).

236. Reuter, M., Rosas, H. D. & Fischl, B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *NeuroImage* **53**, 1181–1196 (2010).

237. Iorio, M. *et al.* White matter hyperintensities segmentation: a new semi-automated method. *Front. Aging Neurosci.* **5**, 76 (2013).

238. Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J. Magn. Reson. B* **103**, 247–254 (1994).

239. Smith, S. M. *et al.* Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* **23**, S208–S219 (2004).

240. Woolrich, M. W. *et al.* Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* **45**, S173–186 (2009).

241. Velly, L. *et al.* Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* **17**, 317–326 (2018).

242. Malone, I. B. *et al.* Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage* **104**, 366–372 (2015).

243. Behrens, T. E. J. *et al.* Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn. Reson. Med.* **50**, 1077–1088 (2003).

244. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd.* (Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988).

245. Pedregosa, F. *et al.* Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J. Mach. Learn. Res.* **12**,

2825–2830 (2011).

246. Bendlin, B. B. *et al.* Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *NeuroImage* **42**, 503–514 (2008).

247. Gale, S. D., Baxter, L., Roundy, N. & Johnson, S. C. Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 984–988 (2005).

248. Irimia, A., Goh, S.-Y. M., Torgerson, C. M., Vespa, P. M. & Van Horn, J. D. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J. Neurosurg. Sci.* **58**, 129–144 (2014).

249. Cole, J. H. *et al.* Spatial patterns of progressive brain volume loss after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain* **141**, 822–836 (2018).

250. Kesinger, M. R. *et al.* Hospital Acquired Pneumonia is an Independent Predictor of Poor Global Outcome in Severe Traumatic Brain Injury up to 5 Years after Discharge. *J. Trauma Acute Care Surg.* **78**, 396–402 (2015).

251. Kumar, R. G. *et al.* Effects of Hospital-Acquired Pneumonia on Long-Term Recovery and Hospital Resource Utilization Following Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* **88**, 491–500 (2020).

252. Kim, J. *et al.* Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: a large deformation tensor-based morphometry study. *NeuroImage* **39**, 1014–1026 (2008).

253. Ross, D. E. *et al.* Progressive brain atrophy in patients with chronic neuropsychiatric symptoms after mild traumatic brain injury: a preliminary study. *Brain Inj.* **26**, 1500–1509 (2012).

254. Tomaiuolo, F. *et al.* Memory and anatomical change in severe non missile traumatic brain injury: ~ 1 vs. ~ 8 years follow-up. *Brain Res. Bull.* **87**, 373–382 (2012).

255. Brezova, V. *et al.* Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *NeuroImage Clin.* **5**, 128–140 (2014).

256. Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.* **33**, 1987–2002 (2012).

257. Smeets, D. *et al.* Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* **6**, (2016).

258. Kong, L. *et al.* Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res.* **231**, 176–183 (2015).

259. Zhang, X. *et al.* Tau Pathology in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* **9**, (2018).

260. Hopkins, R. O., Tate, D. F. & Bigler, E. D. Anoxic versus traumatic brain injury: amount of tissue loss, not etiology, alters cognitive and emotional function. *Neuropsychology* **19**, 233–242 (2005).

261. Ariza, M. *et al.* Hippocampal head atrophy after traumatic brain injury. *Neuropsychologia* **44**, 1956–1961 (2006).

262. Bigler, E. D., Andersob, C. V. & Blatter, D. D. Temporal Lobe Morphology in Normal Aging and Traumatic Brain Injury. *Am. J. Neuroradiol.* **23**, 255–266 (2002).

- 263.Monti, J. M. *et al.* History of mild traumatic brain injury is associated with deficits in relational memory, reduced hippocampal volume, and less neural activity later in life. *Front. Aging Neurosci.* **5**, (2013).
- 264.Strangman, G. E. *et al.* Regional Brain Morphometry Predicts Memory Rehabilitation Outcome after Traumatic Brain Injury. *Front. Hum. Neurosci.* **4**, (2010).
- 265.Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R. & Piguet, O. Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: evidence from semantic dementia. *Brain* **135**, 2178–2191 (2012).
- 266.Binder, J. R. & Desai, R. H. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.* **15**, 527–536 (2011).
- 267.Buckwalter, J. A., Parvizi, J., Morecraft, R. J. & Van Hoesen, G. W. Thalamic projections to the posteromedial cortex in the macaque. *J. Comp. Neurol.* **507**, 1709–1733 (2008).
- 268.Roberts, R. M., Mathias, J. L. & Rose, S. E. Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings Following Pediatric Non-Penetrating TBI: A Meta-Analysis. *Dev. Neuropsychol.* **39**, 600–637 (2014).
- 269.Harris, J. L. *et al.* Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: 1H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **32**, 2122–2134 (2012).
- 270.Rutgers, D. R. *et al.* Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **29**, 1730–1735 (2008).
- 271.Niogi, S. N. *et al.* Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **29**, 967–973 (2008).
- 272.Håberg, A. K. *et al.* White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *J. Neurosci. Res.* **93**, 1109–1126 (2015).
- 273.Moen, K. G. *et al.* Traumatic axonal injury: Relationships between lesions in the early phase and diffusion tensor imaging parameters in the chronic phase of traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.* **94**, 623–635 (2016).
- 274.Edlow, B. L. *et al.* Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *BMC Neurol.* **16**, (2016).
- 275.Shakir, A. *et al.* Prognostic Value of Quantitative Diffusion-Weighted MRI in Patients with Traumatic Brain Injury. *J. Neuroimaging* **26**, 103–108 (2016).
- 276.Corrigan, J. D. *et al.* Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **84**, 153–160 (2003).
- 277.Jourdan, C. *et al.* Loss to Follow-Up and Social Background in an Inception Cohort of Patients With Severe Traumatic Brain Injury: Results From the Paris-TBI Study. *J. Head Trauma Rehabil.* **31**, E42-48 (2016).
- 278.Ruet, A. *et al.* A Detailed Overview of Long-Term Outcomes in Severe Traumatic Brain Injury Eight Years Post-injury. *Front. Neurol.* **10**, (2019).
- 279.Tsaousides, T. & Gordon, W. A. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment. *Mt. Sinai J. Med. J. Transl. Pers. Med. J. Transl. Pers. Med.* **76**, 173–181 (2009).

280. Cicerone, K. D. *et al.* Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **86**, 1681–1692 (2005).
281. Bergquist, T. *et al.* The effect of internet-based cognitive rehabilitation in persons with memory impairments after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* **23**, 790–799 (2009).
282. Chen, S. H. A., Thomas, J. D., Glueckauf, R. L. & Bracy, O. L. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Inj.* **11**, 197–210 (1997).
283. Tam, S.-F. & Man, W.-K. Evaluating computer-assisted memory retraining programmes for people with post-head injury amnesia. *Brain Inj.* **18**, 461–470 (2004).
284. Zhang, L., Plotkin, R. C., Wang, G., Sandel, M. E. & Lee, S. Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **85**, 1050–1055 (2004).
285. Silver, J. M. *et al.* Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology* **67**, 748–755 (2006).
286. Warden, D. L. *et al.* Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **23**, 1468–1501 (2006).
287. Zafonte, R. D. *et al.* Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *Jama* **308**, 1993–2000 (2012).
288. Aniruddha, T. J., Pillai, S., Devi, B. I., Sampath, S. & Chandramouli, B. A. Role of citicoline in the management of mild head injury. *Indian J. Neurotrauma* **6**, 49–52 (2009).
289. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual. *San Antonio TX Psychol. Corp.* (1997).
290. Van der Linden, M. *et al.* II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). (2004).
291. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S. & Dresner, R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **38**, 900–900 (1988).
292. Golden, C. J. *Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology.* (CC Thomas, 1978).
293. Godefroy, O. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique.* (Groupe de Boeck, 2008).
294. Tombaugh, T. N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **19**, 203–214 (2004).
295. Shallice, T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* **298**, 199–209 (1982).
296. SCHAEFER-COURCOT, F., Martin, Y. & Rousseaux, M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc. Orthophonique* **34**, 119–140 (1996).
297. Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P. & Le Gall, D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev. Neurol. (Paris)* **164**, S119–S127 (2008).
298. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV).* (San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2008).
299. Gronwall, D. M. A. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept. Mot. Skills* **44**, 367–373 (1977).

300. Zimmermann, P. & Fimm, B. Tests d'évaluation de l'attention version 2.2. *Herzogenrath Vera Fimm Psychol. Testsysteme* (2010).

301. Desikan, R. S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* **31**, 968–980 (2006).

Table des figures

Figure 1 – Epidémiologie du traumatisme crânien à travers le monde	16
Figure 2 - Pression intracrânienne dans des conditions normales et anormales. ¹⁷	17
Figure 3 – Arsenal thérapeutique face à une HTIC. ¹⁷	18
Figure 4 - Chevauchements symptomatologiques somatiques, cognitifs et psychiatriques ⁴¹	21
Figure 5 - Domaines d'évaluation et échelles de mesures possibles de ceux-ci chez les patients atteints de lésions cérébrales traumatiques.....	23
Figure 6 – Exemple de la comparaison entre un scanner cérébral montrant peu de lésions, d'une IRM conventionnelle et d'une séquence SWI de la même région chez un patient traumatisé crânien. ⁶⁶	26
Figure 7 – Les images SWI d'un TC. ⁶⁹	27
Figure 8 - Les différentes atteintes scannographiques focales et diffuses possibles lors d'un traumatisme crânien.	30
Figure 9 – Différents types de mécanismes de lésionnels illustrés	32
Figure 10 – Mécanismes physiopathologiques des lésions induites par le TC.....	33
Figure 11 – Application diverses des méthodes en éléments finis	41
Figure 12 – Simulation d'un impact issu d'une étude par MEF. ⁹⁷	42
Figure 13 – Illustration des corrélations existantes entre le déplacement de la faux du cerveau et l'impact des forces de cisaillement sur différentes structures cérébrales. ¹⁰⁰	43
Figure 14 – Illustration d'une application de méthode en élément fini personnalisée à partir d'une image IRM en DTI	44
Figure 15 – Illustration des différents mécanismes lésionnels lors d'un TC. ¹⁰⁹	46
Figure 16 – Illustration du circuit de Papez	47
Figure 17 –Caractéristiques de l'atrophie cérébrale consécutive à une lésion cérébrale traumatique.....	Error! Bookmark not defined.
Figure 18 – Principaux mécanismes physiopathologiques des lésions axonales en phase aiguë (A) et de l'encéphalopathie traumatique chronique (B). ..	Error! Bookmark not defined.
Figure 19 – Différences nosologiques entre encéphalopathie traumatique chronique	Error! Bookmark not defined.
Figure 20 – Illustration de la stadification de l'encéphalopathie traumatique chronique	Error! Bookmark not defined.
Figure 21 - Etude sur le ratio entre aire de la colonne du fornix et distance interventriculaire. ¹⁷⁶	51
Figure 22 – Illustration théorique de la méthode de morphométrie basée sur le voxel.....	52
Figure 23 – Illustration théorique de la méthode de morphométrie basée sur la surface. ¹⁸¹	53
Figure 24 – Illustration de la méthode de morphométrie basée sur le tenseur. ¹⁸²	54
Figure 25 – Séquences conventionnelles T1 (a) et en DTI avec cartographie colorimétrique (b)	55

<i>Figure 26 – Représentation schématique illustrant la relation entre le tenseur de diffusion et l'architecture axonale.</i>	56
<i>Figure 27 – Représentation géométrique du tenseur de diffusion et des cartes de paramètres DTI dérivées.</i>	57
<i>Figure 28 – Méthodes d'analyse en tenseur de diffusion.¹⁷⁴</i>	58
<i>Figure 29 – Avantages et inconvénients des approches par régions d'intérêts, tractographie et d'analyse par voxels.</i>	59

ANNEXES

Annexe 1. Score de Glasgow.

Activité	Score	Description
Ouverture des yeux	4	Spontanée
	3	À la demande
	2	À la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Annexe 2. Echelle DRS (Version originale anglaise)

Patient Name: _____ Date of Rating: _____

Name of Person Completing Form: _____

DISABILITY RATING SCALE:

A. EYE OPENING:

- (0) Spontaneous
 (1) To Speech
 (2) To Pain
 (3) None

0-SPONTANEOUS: eyes open with sleep/wake rhythms indicating active arousal mechanisms, does not assume awareness.
1-TO SPEECH AND/OR SENSORY STIMULATION: a response to any verbal approach, whether spoken or shouted, not necessarily the command to open the eyes. Also, response to touch, mild pressure.
2-TO PAIN: tested by a painful stimulus.
3-NONE: no eye opening even to painful stimulation.

B. COMMUNICATION ABILITY:

- (0) Oriented
 (1) Confused
 (2) Inappropriate
 (3) Incomprehensible
 (4) None

0-ORIENTED: implies awareness of self and the environment. Patient able to tell you a) who he is; b) where he is; c) why he is there; d) year; e) season; f) month; g) day; h) time of day.
1-CONFUSED: attention can be held and patient responds to questions but responses are delayed and/or indicate varying degrees of disorientation and confusion.
2-INAPPROPRIATE: intelligible articulation but speech is used only in an exclamatory or random way (such as shouting and swearing); no sustained communication exchange is possible.
3-INCOMPREHENSIBLE: moaning, groaning or sounds without recognizable words, no consistent communication signs.
4-NONE: no sounds or communications signs from patient.

C. MOTOR RESPONSE:

- (0) Obeying
 (1) Localizing
 (2) Withdrawing
 (3) Flexing
 (4) Extending
 (5) None

0-OBEYING: obeying command to move finger on best side. If no response or not suitable try another command such as "move lips," "blink eyes," etc. Do not include grasp or other reflex responses.
1-LOCALIZING: a painful stimulus at more than one site causes limb to move (even slightly) in an attempt to remove it. It is a deliberate motor act to move away from or remove the source of noxious stimulation. If there is doubt as to whether withdrawal or localization has occurred after 3 or 4 painful stimulations, rate as localization.
2-WITHDRAWING: any generalized movement away from a noxious stimulus that is more than a simple reflex response
3-FLEXING: painful stimulation results in either flexion at the elbow, rapid withdrawal with abduction of the shoulder or a slow withdrawal with adduction of the shoulder. If there is confusion between flexing and withdrawing, then use pinprick on hands.
4-EXTENDING: painful stimulation results in extension of the limb.
5-NONE: no response can be elicited. Usually associated with hypotonia. Exclude spinal transection as an explanation of lack of response; be satisfied that an adequate stimulus has been applied.

D. FEEDING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete
 (0.5) Btw. Compl/partial
 (1.0) Partial
 (1.5) Btw. partial / minimal
 (2.0) Minimal
 (2.5) Btw. min/none
 (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.)
0-COMPLETE: continuously shows awareness that he knows how to feed and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.
1-PARTIAL: intermittently shows awareness that he knows how to feed and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.
2-MINIMAL: shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to feed and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.
3-NONE: shows virtually no awareness at any time that he knows how to feed and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

E. TOILETING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete
 (0.5) Btw. Complete/partial
 (1.0) Partial
 (1.5) Btw. partial / minimal
 (2.0) Minimal
 (2.5) Btw. minimal / none
 (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Rate best response for toileting based on bowel and bladder behavior
0-COMPLETE: continuously shows awareness that he knows how to toilet and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.
1-PARTIAL: intermittently shows awareness that he knows how to toilet and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.
2-MINIMAL: shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to toilet and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.
3-NONE: shows virtually no awareness at any time that he knows how to toilet and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

F. GROOMING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete
 (0.5) Btw. Complete / partial
 (1.0) Partial
 (1.5) Btw. partial / minimal
 (2.0) Minimal
 (2.5) Btw. minimal/none
 (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Grooming refers to bathing, washing, brushing of teeth, shaving, combing or brushing of hair and dressing.

0-COMplete: continuously shows awareness that he knows how to groom self and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

1-PARTIAL: intermittently shows awareness that he knows how to groom self and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

2-MINIMAL: shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to groom self and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

3-NONE: shows virtually no awareness at any time that he knows how to groom self and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

G. LEVEL OF FUNCTIONING (PHYSICAL, MENTAL, EMOTIONAL OR SOCIAL FUNCTION))

- (0.0) Completely Independent
 (0.5) Between Comp indep/indep in special environ.
 (1.0) Independent in special environment
 (1.5) Between indep in special environ/mildly dependent.
 (2.0) Mildly Dependent-Limited assistance(non-resid - helper)
 (2.5) Between mildly dependent/moderately dependent
 (3.0) Moderately Dependent-moderate assist(person in home)
 (3.5) Between moderately depend / markedly dependent.
 (4.0) Markedly Dependent-assist all major activities, all times
 (4.5) Between markedly dependent / totally dependent.
 (5.0) Totally Dependent-24 hour nursing care.

0-COMpletely INDEPENDENT: able to live as he wishes, requiring no restriction due to physical, mental, emotional or social problems.

1-INDEPENDENT IN SPECIAL ENVIRONMENT: capable of functioning independently when needed requirements are met (mechanical aids)

2-MILDLY DEPENDENT: able to care for most of own needs but requires limited assistance due to physical, cognitive and/or emotional problems (e.g., needs non-resident helper).

3-MODERATELY DEPENDENT: able to care for self partially but needs another person at all times.

4-MARKEDLY DEPENDENT: needs help with all major activities and the assistance of another person at all times.

5-TOTALLY DEPENDENT: not able to assist in own care and requires 24-hour nursing care.

H. "EMPLOYABILITY"(AS A FULL TIME WORKER, HOMEMAKER, OR STUDENT)

- (0.0) Not Restricted
 (0.5) Btw. not restricted/selective jobs, competitive
 (1.0) Selected jobs, competitive
 (1.5) Btw. selected jobs/sheltered workshop
 (2.0) Sheltered workshop, Non-competitive
 (2.5) Btw. sheltered workshop/not employable
 (3.0) Not Employable

0-NOT RESTRICTED: can compete in the open market for a relatively wide range of jobs commensurate with existing skills; or can initiate, plan execute and assume responsibilities associated with homemaking; or can understand and carry out most age relevant school assignments.

1-SELECTED JOBS, COMPETITIVE: can compete in a limited job market for a relatively narrow range of jobs because of limitations of the type described above and/or because of some physical limitations; or can initiate, plan, execute and assume many but not all responsibilities associated with homemaking; or can understand and carry out many but not all school assignments.

2-SHELTERED WORKSHOP, NON-COMPETITIVE: cannot compete successfully in a job market because of limitations described above and/or because of moderate or severe physical limitations; or cannot without major assistance initiate, plan, execute and assume responsibilities for homemaking; or cannot understand and carry out even relatively simple school assignments without assistance.

3-NOT EMPLOYABLE: completely unemployable because of extreme psychosocial limitations of the type described above, or completely unable to initiate, plan, execute and assume any responsibilities associated with homemaking; or cannot understand or carry out any school assignments.

The psychosocial adaptability or "employability" item takes into account overall cognitive and physical ability to be an employee, homemaker or student. This determination should take into account considerations such as the following:

1. Able to understand, remember and follow instructions.
2. Can plan and carry out tasks at least at the level of an office clerk or in simple routine, repetitive industrial situation or can do school assignments.
3. Ability to remain oriented, relevant and appropriate in work and other psychosocial situations.
4. Ability to get to and from work or shopping centers using private or public transportation effectively.
5. Ability to deal with number concepts.
6. Ability to make purchases and handle simple money exchange problems
7. Ability to keep track of time and appointments

Annexe 3. Echelle FIM (Version originale anglaise)

	ADMISSION	DISCHARGE	FOLLOW-UP
Self-Care			
A. Eating			
B. Grooming			
C. Bathing			
D. Dressing - Upper Body			
E. Dressing - Lower Body			
F. Toileting			
Sphincter Control			
G. Bladder Management			
H. Bowel Management			
Transfers			
I. Bed, Chair, Wheelchair			
J. Toilet			
K. Tub, Shower			
Locomotion			
L. Walk/Wheelchair			
M. Stairs			
<i>Motor Subtotal Score</i>			
Communication			
N. Comprehension			
O. Expression			
Social Cognition			
P. Social Interaction			
Q. Problem Solving			
R. Memory			
<i>Cognitive Subtotal Score</i>			
TOTAL FIM Score			

L E V E L S	Independent 7 Complete Independence (Timely, Safely) 6 Modified Independence (Device)	NO HELPER
	Modified Dependence 5 Supervision (Subject = 100%+) 4 Minimal Assist (Subject = 75%+) 3 Moderate Assist (Subject = 50%+)	HELPER
	Complete Dependence 2 Maximal Assist (Subject = 25%+) 1 Total Assist (Subject = less than 25%)	
Note: Leave no blanks. Enter 1 if patient is not testable due to risk.		

Annexe 4. Score de Marshall tomodensitométrie (Version originale anglaise)

Marshall computed tomographic classification ^a	
Category	Definition
Diffuse injury I (no visible pathology)	No visible intracranial pathology seen on CT scan
Diffuse injury II	Cisterns are present with midline shift of 0–5 mm and/or lesions densities present; no high or mixed density lesion >25 cm ³ may include bone fragments and foreign bodies
Diffuse injury III (swelling)	Cisterns compressed or absent with midline shift of 0–5mm; no high or mixed density lesion >25 mm
Diffuse injury IV (shift)	Midline shift >5 mm; no high or mixed density lesion >25 cm ³
Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated
Non-evacuated mass lesion	High or mixed density lesion >25 cm ³ ; not surgically evacuated

^aCT, computed tomographic.

Annexe 5. Score de Rotterdam tomodensitométrie (Version originale anglaise)

Prognostic score chart for the probability of mortality in patients with severe or moderate traumatic brain injury according to their computed tomographic characteristics^a

Predictor value	Score
Basal cisterns	
<i>Normal</i>	0
<i>Compressed</i>	1
<i>Absent</i>	2
Midline shift	
<i>No shift or shift ≤ 5 mm</i>	0
<i>Shift > 5 mm</i>	1
Epidural mass lesion	
<i>Present</i>	0
<i>Absent</i>	1
Intraventricular blood or tSAH	
<i>Absent</i>	0
<i>Present</i>	1
Sum score ^b	+1

^a SAH, traumatic subarachnoid hemorrhage.
^b The sum score can be used to obtain the predicted probability of mortality from the formulae below. We chose to add plus 1 to make the grading numerically consistent with the grading of the motor score of the GCS and with the Marshall CT classification. The corresponding probabilities are calculated with the formula: Probability (mortality) = $1/[1 + e^{-(-2.60 + 0.80 * \text{Sumscore})}]$

Computed tomographic classification by prediction score

Score	No. of patients	Actual mortality no. (%)
1	36	0 (0)
2	600	41 (6.8)
3	773	122 (16)
4	465	121 (26)
5	261	138 (53)
6	114	69 (61)

Annexe 6. Critères d'inclusion et d'exclusion des deux études.**Critères d'inclusion**

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

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

Critères d'exclusion

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

** Critère non applicable pour la seconde étude.*

Annexe 7. Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE) ²³³

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

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

Annexe 8. Analyse des données neuropsychologiques : scores composites.

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

Mémoire épisodique	<ul style="list-style-type: none"> - Sous-test de mémoire logique et de reproduction visuelle (Wechsler Memory Scale III, WMS III)²⁸⁹ - Test de mémoire en 16 items rappel libre et rappel différé (RLRI)^{290,291}
Fonctions exécutives	<ul style="list-style-type: none"> -Stroop: Test de sensibilité à l'interférence²⁹² -Trail Making Test A & B^{293,294} -Test de la Tour de Londres^{295,296} -Tests de fluance verbale « p »²⁹⁷
Mémoire de Travail	<ul style="list-style-type: none"> -Test de mémoire spatiale (WMS III)²⁸⁹ -Test de mémoire de chiffres (Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III)²⁹⁸ -Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, version en 4 secondes)²⁹⁹
Capacités attentionnelles	<ul style="list-style-type: none"> -Test de performance attentionnelle (version 2.3)³⁰⁰ -PASAT²⁹⁹

Annexe 9. Paramètres d'acquisitions pour chaque machine d'IRM. (Version anglaise)

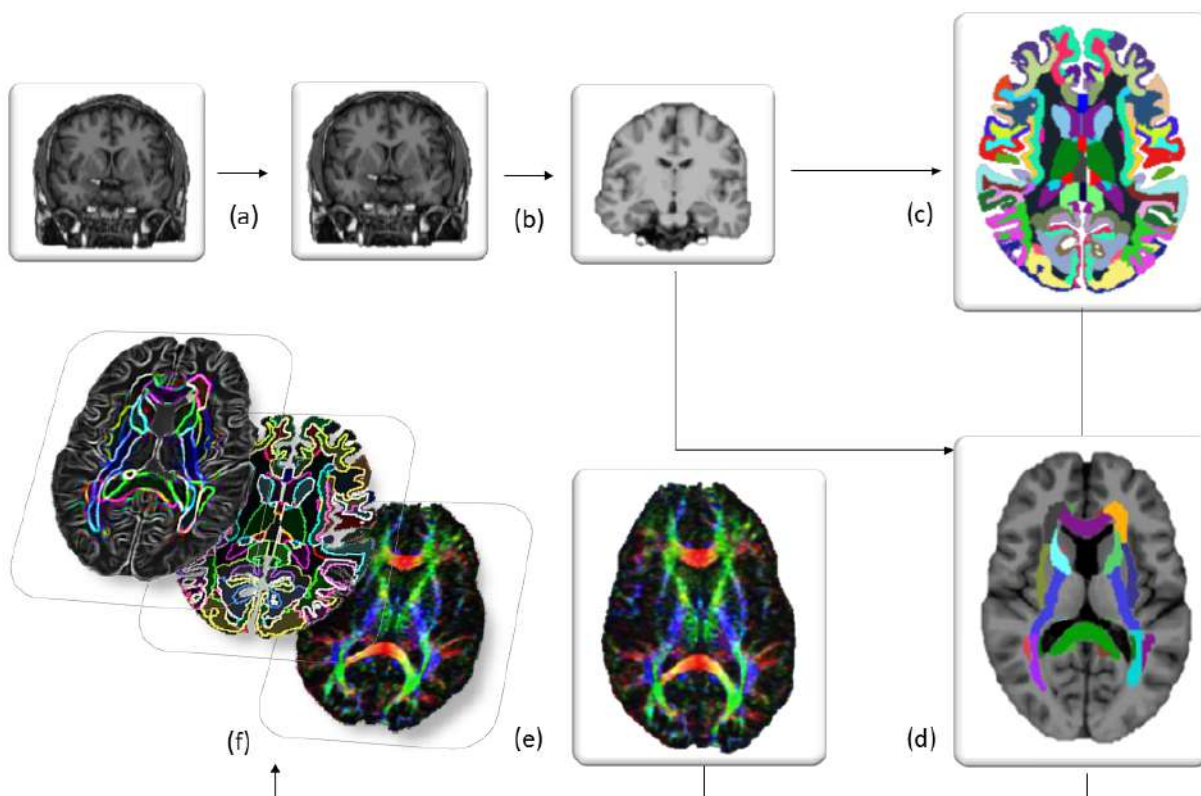
MR Scanner	Manufacturer Model	GE Medical Systems Signa HDxt	GE Medical Systems Signa HDxt	GE Medical Systems Signa HDx	GE Medical Systems Signa EXCITE	GE Medical Systems Genesis Signa			
	Software version	HD23.0_V01_1210.a	15.0_M4_0910.a	14.0_M5_0737.f	11.1_M4_0818.a	11			
	Head coils (elements)	8ch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

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

Annexe 10. Étapes de post-traitement et pipeline pour l'évaluation de l'imagerie volumétrique et de l'imagerie par tenseurs de diffusion.

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

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



Annexe 11. Liste des régions d'intérêts issues des différents atlas.**1. Segmentation FreeSurfer issue de l'Atlas Desikan****- Lobe frontal gauche et droit, substance blanche et grise**

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

- Lobe pariétal gauche et droit, substance blanche et grise

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

- Lobe temporal gauche et droit, substance blanche et grise

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

- Lobe occipital gauche et droit, substance blanche et grise

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

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

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

Annexe 12. Résultats des indices de Tenseur de Diffusion des Volontaires Sains pour chaque machine d'IRM

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

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

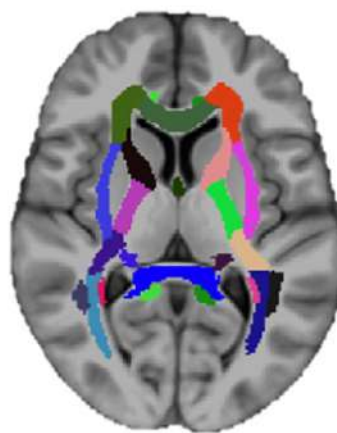
Annexe 13. Liste des regions d'intérêts selon l'atlas Desikan, JHU et Oxford thalamic utilisé lors du second travail.

Illustration des volumes segmentés et de l'analyse par DTI en utilisant la parcellisation selon les atlas Desikan, JHU et Oxford Thalamic.

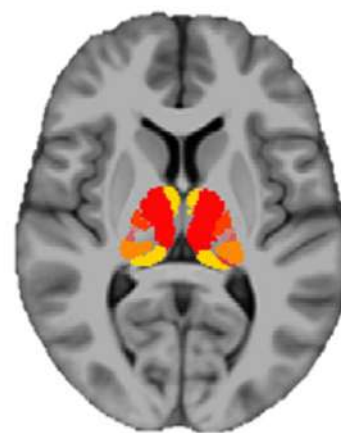
1. Atlas Desikan issu de la segmentation de Freesurfer segmentation ³⁰¹ (12 volumes):
 - Hippocampes gauche et droite (2 volumes).
 - Substance blanche cingulaire gauche et droite (8 volumes): cingulum rostral and caudal antérieur, cingulaire postérieur, isthme cingulaire gauche et droite.
 - Substance blanche entorhinale gauche et droite (2 volumes)
2. Atlas John Hopkins University ²⁴⁰ de la substance blanche profonde (5 volumes) : fornix, faisceaux mamillo-thalamiques et cingulo-hippocampiques gauche et droits.
3. Atlas Oxford Thalamic ²⁴³ (2 volumes) : noyau thalamique antérieur gauche et droit.



SEGMENTATION FREESURFER



SEGMENTATION JHU



SEGMENTATION OXFORD
THALAMIC