

# Fiche synthétique d'étude Traumabase

## Intitulé de l'étude (Titre officiel) :

Assessing initial brain perfusion status with transcranial Doppler in patients with trauma brain injury: what contribution to predict outcome ?

**Centre initiateur :** CHU Bicêtre

## Etat de la question:

Le traumatisme crânien est devenu la première cause de mortalité en traumatologie devant l'hémorragie. Il est bien établi que la gravité clinique du traumatisme crânien (GCS score, gravité des lésions tomodensitométriques, réactivité pupillaire), la survenue d'agressions cérébrales systémiques secondaires (hypoxie, hypotension) ainsi que la sévérité des lésions traumatiques extra crâniennes sont associées au pronostic des patients traumatisés crâniens. Ces éléments constituent d'ailleurs les variables des principaux scores prédictifs (mortalité, devenir neurologique) après traumatisme crânien : IMPACT et CRASH (Steyerberg et al, PLOS med 2008 – MRC CRASH trial, BMJ 2008). Cependant, aucun de ces scores n'a intégré de variable évaluant l'état de la perfusion cérébrale à la phase aiguë du traumatisme.

Le Doppler transcrânien (DTC) est proposé comme instrument diagnostique d'un bas débit sanguin cérébral à l'arrivée du patient traumatisé crânien à l'hôpital. Dans une population de patients traumatisés crâniens modérés (GCS score entre 9 et 14) l'aggravation neurologique survenait chez les patients qui avaient un index de pulsatilité (IP)  $>1,25$  et/ou une vitesse diastolique  $< 25 \text{ cm.s}^{-1}$  (Bouzat et al J Neurosurgery 2011). Chez les patients traumatisés crâniens graves, un IP  $> 1,4$  associé à une vitesse diastolique inférieure à  $20 \text{ cm.s}^{-1}$  signent une hypoperfusion cérébrale associée à un mauvais pronostic (Ziegler et al J Neurotrauma 2017). Des interventions thérapeutiques (niveau de PAM, osmothérapie, modification du  $\text{CO}_2$  artériel) permettent à partir des mesures réalisées par Doppler Transcrânien à l'arrivée de corriger tout ou partie d'une hypoperfusion cérébrale (Ract et al. Intensive Care Med 2001).

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

## Position du problème:

1/ Les essais thérapeutiques randomisés peinent à montrer l'efficacité des traitements proposés chez les patients traumatisés crâniens (hypothermie, craniectomie décompressive, EPO,...). Ces résultats pourraient en partie s'expliquer par le fait que la population de patients traumatisés crâniens n'est pas ciblée de façon adéquate. Une meilleure stratification pronostique des patients pourrait rendre les études thérapeutiques plus pertinentes (Maas et al, Lancet Neurology 2013).

2/ Bien que le Doppler transcrânien soit d'utilisation répandue en neuroréanimation, sa pratique précoce à l'accueil du patient traumatisé est « très française » car la phase d'accueil jusqu'à la sortie de neuroréanimation y est bien souvent réalisée par la même équipe. Dans ce projet, l'approche est certes basée sur la prédiction du devenir (mortalité) et pas sur le fait que le DTC améliore le pronostic ou modifie les pratiques. Toutefois, en montrant également, à partir des données de la traumabase, qu'une amélioration du Doppler transcrânien au cours des 24 heures est associée à un meilleur devenir (objectif secondaire ci-dessous), on ajoutera au caractère pronostique une note montrant que c'est un « monitoring utile »

**Hypothèse principale :**

La mesure de l'index de pulsatilité à l'arrivée du patient traumatisé crânien en salle de déchoquage apporte une information pronostique complémentaire aux scores de référence (IMPACT core et CRASH basal model) pour la prédiction de la mortalité à 14 jours.

**Objectif primaire :**

Démontrer que la mesure de l'index de pulsatilité à l'accueil du patient traumatisé crânien en salle de déchoquage apporte une information pronostique complémentaire au score de référence (IMPACT core et CRASH basal model) pour la prédiction de la mortalité à J14.

**Objectif secondaire :**

1/Seuil IP pour mortalité à 14 jours

2/ Apport d'information de l'IP pour la mortalité à 7 jours et la mortalité à la sortie de réanimation par rapport à l'IMPACT core et le CRASH basal model

3/ Apport d'information de l'IP par rapport à l'IMPACT (core + CT + lab) et au CRASH score complet pour la prédiction de la mortalité à 14 jours

4 / Apport d'information de l'IP pour le recours à une neurochirurgie dans les premières 24 heures (+ seuil IP pour chirurgie les 24 premières heures)

5/ Apport d'information de l'IP au moment de sa réalisation pour le recours à l'ensemble des thérapeutiques visant à contrôler la PIC (neurochirurgie dans les premières 24 heures/volet de décompression/hypothermie/osmothérapie)

5 / Apport supplémentaire d'une deuxième mesure (amélioration vs aggravation sur 24 heures) sur le pronostic (mortalité J14)

6/ Sous-groupes : GCS  $\leq$  8 (exclus GCS 3 avec mydriase bilatérale), GCS 9-12, GCS 3 avec mydriase bilatérale

**Matériels et Méthodes :**

**Type étude :** Rétrospective sur données collectées prospectivement

**Début du travail de recherche (date) :** 01 novembre 2018

**Fin prévue (date) :** fin d'analyse et rédaction pour 01 novembre 2019

**Critères d'inclusion :** GCS 3-12

**Critères de non inclusion :** patient secondaire, < 15 ans

**Critère jugement 1r :** mortalité à 14 jours

**Critère jugement 2r :** mortalité 7 jours, mortalité sortie de réa, recours à une neurochirurgie dans les 24 premières heures (craniectomie ou DVE), recours à des mesures de contrôle de la PIC (neurochirurgie initiale/volet décompression/hypothermie/osmothérapie)

**Déroulement :**

**Analyse statistique :**

-Calcul d'effectif

Notre objectif primaire est de démontrer que l'IP apporte une information complémentaire aux scores CRASH et IMPACT qui comprennent 8 et 10 items respectivement. En incluant l'IP à l'arrivée, il y aura donc 9 et 11 facteurs dans les deux modèles multivariés prédictifs de la mortalité à 15 jours. Sachant que 15 événements par facteur sont nécessaires pour obtenir une évaluation robuste des coefficients du modèle multivarié, il faut au minimum 165 ( $11 * 15$ ) événements (décès) pour la cohorte de développement et la cohorte de validation, soit au minimum 330 événements. En considérant une mortalité à 15 jours attendue de 20% (cohorte étude CRASH) pour des patients GCS de 3 à 12, un total d'au moins 1650 patients traumatisés crâniens GCS 3 à 12 est nécessaire.

-Performance de prédiction

Courbe ROC pour la prédiction :

-mortalité à 14 jours

-neurochirurgie dans les 24 premières heures

-mesures de contrôle la PIC (neurochirurgie dans les 24 premières heures/osmothérapie/hypothermie/volet de décompression)

Seuil (index de Youden)

-Apport d'une information par rapport aux scores de prédiction de mortalité de référence :

Régression logistique multivariée (variable dépendante = décès (oui/non) ou chirurgie (oui/non) ou mesure de contrôle de la PIC (oui/non)) en entrant l'IP connaissant le CRASH score ou l'IMPACT score. Calcul de l'aire sous la courbe du modèle avec et sans l'IP (pas de comparaison des AUC car démontré comme étant non valide dans des modèles emboîtés).

Régression logistique multivariée (variable dépendante = décès (oui/non)) en entrant l'IP à l'arrivée et la notion « amélioration IP au cours des 24 heures » (oui/non) connaissant le CRASH

score ou l'IMPACT score.

Les modèles seront ajustés sur les déterminants physiologiques connus du débit sanguin cérébral (et donc de l'IP) et sur les thérapeutiques préhospitalières qui modifient la pression intracrânienne, soit: PA à l'arrivée à l'hôpital, FC, PaCO<sub>2</sub>, osmothérapie préhospitalière. Les modèles seront également ajustés sur la présence d'un choc hémorragique et d'un AIS hors crâne  $\geq 3$ .

#### -Techniques de reclassement

Outre le test visant à évaluer la signicativité du coefficient de la variable « IP » dans les régressions logistiques intégrant l'IP, une analyse de l'apport d'information prédictive sera réalisée par reclassement (utilisation du Net Reclassification Improvement (NRI) et du Integrated Discrimination Improvement (IDI))

**Comité de pilotage** : Anatole Harrois, Sophie Hamada, Thomas Geeraerts, Julien Pottecher, Marc Leone, Bernard Vigué

#### **Ordre des noms prévisionnel :**

Anatole Harrois (1<sup>er</sup> auteur), ....., Bernard Vigué (Avant-dernier auteur),  
Sophie Hamada (Dernier auteur)