

Université de Montréal

Prédiction de la récupération neurofonctionnelle après une lésion médullaire
traumatique : bien choisir les variables explicatives et prédites

Par

Pascal MPUTU MPUTU

Université de Montréal

Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

en sciences biomédicales

Avril 2022

© Mputu Mputu Pascal, 2022

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée

Prédiction de la récupération neurofonctionnelle après une lésion médullaire

traumatique : bien choisir les variables explicatives et prédites

Présentée par

Pascal Mputu Mputu

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Joseph-Omer Dyer

Président-rapporteur

Jean-Marc Mac-Thiong

Directeur de recherche

Marie Beauséjour

Codirectrice

Muriel Haziza

Membre du jury

Bernard LaRue

Examineur externe

Marina Martinez

Représentante du Doyen

Résumé

Une lésion traumatique de la moelle épinière est une affection de la moelle épinière résultant d'un impact direct sur la colonne vertébrale. D'installation brusque par compression, lacération, distraction ou section de la moelle épinière, les lésions médullaires traumatiques entraînent l'interruption partielle ou totale de la transmission de l'influx nerveux et le développement des troubles neurologiques. Ces troubles sont de gravité et de durée variables, limitant significativement la capacité fonctionnelle du patient dans les activités quotidiennes. Il s'agit d'une affection lourde de conséquences à cause de la morbidité et mortalité élevées comparativement à la population générale et d'une qualité de vie amoindrie à la suite de diverses complications à long terme. Ces lésions représentent un fardeau considérable pour le patient, sa famille et le système de santé dans son ensemble. Ceux qui survivent d'une LTME présentent, selon les cas, des évolutions cliniques très variables. Les résultats à long terme vont d'une récupération complète à une incapacité fonctionnelle très sévère.

Selon les cas, différents scénarios sont possibles. Certains patients récupèrent considérablement sur le plan neurologique et sur le plan fonctionnel, tandis que d'autres patients ont une récupération très limitée, développant ainsi une invalidité qui les rend totalement dépendants. Au cours des dernières décennies, il y a eu beaucoup d'avancées médicales qui ont permis d'améliorer le diagnostic et la prise en charge rapide dans la phase aiguë. Fort malheureusement, très peu de progrès ont été réalisés sur les thérapies pouvant rétablir la transmission de l'influx nerveux interrompue et entraîner une *restitution ad*

integrum. Tôt après la survenue de la lésion médullaire, la prédiction des résultats neurofonctionnels à long terme reste une préoccupation majeure pour les cliniciens, les patients et leurs familles. Cependant, les résultats à long terme suivant une LTME sont, à l'heure actuelle, difficiles à prédire avec précision à cause de la variabilité observée dans l'évolution clinique et la diversité des facteurs qui influencent ces résultats.

Quelques études ont identifié plusieurs prédicteurs de résultats à long terme suivant une lésion médullaire. Cependant, il existe encore des lacunes relatives à la modélisation prédictive dans ce domaine. Ces lacunes sont liées à la sélection des variables indépendantes à utiliser dans la prédiction mais aussi à la pertinence clinique des résultats à prédire.

L'objectif général de ce travail a consisté donc à étudier les caractéristiques de la phase d'hospitalisation aiguë qui sont susceptibles de prédire les résultats neurofonctionnels à long terme après une LTME, et d'aider les cliniciens dans la prise en charge des patients. Plus précisément, ce travail consistait à (1) identifier les prédicteurs aigus des résultats neurologiques à long terme, (2) déterminer les prédicteurs aigus des résultats fonctionnels tout en établissant leur ordre d'importance et leurs points de coupure, (3) identifier les profils d'amélioration neurologique associés à la récupération fonctionnelle.

Dans une première étude, nous avons identifié par une revue systématique de la littérature les variables liées aux caractéristiques du patient, de la lésion et de la prise en charge ayant une valeur prédictive des résultats neurologiques à long terme. Ces prédicteurs ont ensuite été classifiés dans un cadre conceptuel en quatre catégories en fonction de la constance de leur valeur prédictive. Cette étude a permis de mettre en évidence l'existence des prédicteurs

émergents comme les biomarqueurs céphalorachidiens, sanguins et radiologiques, qui ont démontré une association significative aux résultats neurologiques bien que non encore suffisamment explorés.

Deuxièmement, nous avons déterminé par une étude de cohorte, les prédicteurs aigus des résultats fonctionnels à long terme. Au moyen d'un arbre de régression, nous avons élaboré quatre phénotypes de récupération fonctionnelle en fonction des trois variables issues de l'examen neurologique initial, à savoir la sensibilité à la pique, le score moteur ASIA des membres inférieurs et le score moteur ASIA des membres supérieurs. Cette étude a permis de déterminer les points de coupure sur ces variables d'intérêt. Enfin, dans une autre étude de cohorte, nous avons déterminé les profils d'amélioration neurologiques associés à la récupération fonctionnelle.

La validation externe des résultats de ces deux dernières études dans une large cohorte de blessés médullaires issus d'une population différente est une prochaine étape nécessaire pour la translation clinique de ces algorithmes. En effet, l'identification de profils/phénotypes cliniques pourrait permettre aux cliniciens de mieux orienter et évaluer les stratégies de traitement et de réadaptation pour la clientèle des blessés médullaires.

Mots-clés : Lésion traumatique de la moelle épinière, récupération neurologique, récupération fonctionnelle, prédiction.

Abstract

A traumatic spinal cord injury (SCI) is damage to the spinal cord resulting from a direct impact on the spine. From sudden installation by compression, laceration, distraction, or section of the spinal cord, traumatic SCI causes partial or total interruption of the conduction of nerve impulses and the development of neurological disorders. These disorders vary in severity and duration, significantly limiting the functional capacity of the patient in daily activities. Traumatic SCI is a disease with serious consequences due to high morbidity and mortality compared to the general population, and reduced quality of life because of various long-term complications. These injuries represent a tremendous burden to the patients, their families, and the health care system. Those surviving a SCI present variable clinical evolution, and the long-term outcomes range between a full recovery and a severe functional disability.

Depending on the case, different scenarios are possible. Some patients may significantly recover, both neurologically and functionally, while others have very limited recovery, the latter becoming dependent. In recent decades, there have been many medical advances that have improved diagnosis and rapid management in the acute phase. Unfortunately, very little progress has been made on effective therapies to restore the conduction of the interrupted nerve impulses. Early after the onset of a spinal cord injury, predicting long-term neurofunctional outcomes remains a major concern for clinicians, patients, and their families. However, it is currently difficult to accurately predict long-term neurofunctional outcomes, because of the variability in clinical evolution and the diversity of factors influencing these outcomes.

A few studies have identified several predictors of long-term outcomes following a SCI. However, there are still gaps in predictive modeling in this area. These gaps are related to the selection of independent variables to be used in prediction but also to the clinical relevance of the results to be predicted.

The overall objective of this work was to study the acute predictors of long-term neurofunctional outcomes following a SCI. More specifically, this work consisted of (1) identifying acute predictors of long-term neurological outcomes, (2) determining acute predictors of functional outcomes while determining their relative importance and cut-off, and (3) identifying neurological improvement profiles associated with functional recovery.

Firstly, we conducted a systematic review of the literature and identified predictors of long-term neurological outcomes that are related to the patient, SCI, and management characteristics. These predictors were then classified in a new conceptual framework into four categories based on the consistency in the studies and their predictive value. This study highlighted the significant role of the initial neurological variables, as well as the existence of emerging predictors such as cerebrospinal, blood, and radiological biomarkers, which demonstrated a significant association with neurological outcomes although not yet sufficiently studied.

Secondly, we conducted a cohort study to determine, the acute predictors of long-term functional outcomes. Using a regression tree, we determined four functional recovery phenotypes based on 3 variables from the initial neurological examination, namely the pinprick sensory score, the lower-extremity ASIA motor score, and the upper-extremity ASIA motor

score. This study also defined the cut-off on these variables of interest. Finally, in another cohort study, we identified neurological improvement phenotypes associated with functional recovery.

External validation of these results in a large cohort of individuals with SCI from a different population is a necessary next step for the clinical translation of these algorithms. Indeed, the identification of clinical profiles/phenotypes could allow clinicians to better guide and evaluate treatment and rehabilitation strategies for patients with SCI.

Keywords: Traumatic Spinal Cord Injury, neurological recovery, functional recovery, prediction.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	6
Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations	17
Remerciements.....	20
Chapitre 1 – Introduction.....	22
Organisation de la thèse	28
Chapitre 2 – Aperçu sur les lésions traumatiques de la moelle	30
épinière.....	30
2.1. Organisation anatomo-fonctionnelle de la moelle épinière	30
2.2. Organogenèse.....	30
2.3. Morphologie	31
2.4. Épidémiologie et impact des lésions traumatiques de la moelle	34
épinière.....	34
2.5. Physiopathologie des lésions traumatiques de la moelle	37
Épinière.....	37
2.5.1. Phase aiguë.....	37
2.5.2. Phase subaiguë	38
2.5.3. Phase intermédiaire-chronique	38
2.6. Présentation initiale des lésions traumatiques de la moelle.....	39
Épinière.....	39
2.7. Évolution neurofonctionnelle après une LTME	41

2.8.	Prise en charge des lésions traumatiques de la moelle épinière	42
2.8.1.	Soins de soutien	42
2.8.2.	Traitement chirurgical.....	43
2.8.3.	Prise en charge médicale	44
2.8.4.	Thérapie cellulaire	45
2.9.	Évaluation neurofonctionnelle du blessé médullaire.....	46
2.9.1.	Évaluation neurologique du blessé médullaire	47
2.9.2.	Évaluation fonctionnelle du blessé médullaire.....	55
2.10.	Prédiction des issues chroniques suivant une LTME	56
Chapitre 3 – Hypothèses et objectifs.....		64
Objectif général.....		65
Objectifs spécifiques		65
Objectif spécifique 1		65
Objectif Spécifique 2		66
Objectif spécifique 3		66
Chapitre 4. Méthodologie.....		68
4.1.	Sources des données	68
4.2.	Considérations éthiques	69
4.3.	Sélection des variables.....	69
4.4.	Préparation des données.....	70
4.5.	Analyses statistiques.....	72
4.6.	Cadre conceptuel	72
Les facteurs liés au patient		73
Facteurs liés au traitement.....		75
Facteurs liés aux systèmes (organisation des soins et politiques de prévention).....		75
Facteurs liés au contexte global.....		76
Chapitre 5 – Prédicteurs aigus des résultats neurologiques chroniques après une lésion médullaire traumatique.....		78

5.1.	Abstract.....	78
5.2.	Introduction	80
5.3.	Methods.....	81
5.3.1.	Literature search.....	81
5.3.2.	Eligibility criteria	82
5.3.3.	Quality appraisal	82
5.3.4.	Data collection and analysis.....	83
5.4.	Results.....	85
5.5.	Discussion.....	103
5.6.	Conclusions	110
Chapitre 6 – Prédicteurs aigus de la récupération fonctionnelle après une LTME		122
6.1.	Abstract.....	122
6.2.	Introduction	123
6.3.	Methods.....	125
6.3.1.	Sample Description	125
6.3.2.	Variables.....	126
6.3.3.	Statistical analysis	127
6.4.	Results.....	128
6.5.	Discussion.....	134
6.6.	Conclusion.....	139
Chapitre 7 – Récupération neurologique cliniquement significative après une LTME		152
7.1.	Abstract.....	152
7.2.	Introduction	153
7.3.	Methods.....	155
7.3.1.	Participants	155
7.3.2.	Variables.....	155
7.3.3.	Statistical analysis	160
7.4.	Results.....	161

Characteristics of participants	161
Association between Initial AIS grade, one-year AIS grade, and SCIM total score	164
Multivariate regression analysis	169
7.5. Discussion.....	170
7.6. Conclusion.....	175
Chapitre 8 – Discussion	182
Limites de la thèse	198
Implications cliniques et Perspectives	199
Validation externe.....	200
Études d’impact	201
Conclusion générale.....	202
Bibliographie	204
Annexe 1. International standards for neurological classification of spinal cord injury	233
Annexe 2. Spinal Cord Independence Measure (SCIM)	235
Annexe 3. PRISMA 2009 Checklist, for the Systematic Review.	238
Annexe 4. Inclusion and exclusion criteria for studies included in the Systematic Review ...	243
Annexe 5. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies/ National Heart, Lung, and Blood Institute, for studies included in the Systematic Review...	245
Annexe 6. Summary of the studies included in the Systematic Review	247

Liste des tableaux

Tableau de la thèse

Tableau I. Échelle de severité AIS	54
--	----

Tableaux de l'article 1: Early Predictors of Neurological Outcomes After Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Proposal of a Conceptual Framework

Tableau 1. Classification of significant (bold character) and non-significant (non-bold character) predictors of long-term neurological outcomes.....	91
Tableau 2. Classification of predictors of neurological outcomes after SCI.....	99

Tableaux de article 2: Classifying clinical phenotypes of functional recovery for acute traumatic spinal cord injury. An observational cohort study.

Table 1. Baseline characteristics of the cohort included for analysis	130
---	-----

Tableaux de article 3: Does improvement in AIS grade correlate with functional recovery in all patients with a traumatic Spinal Cord Injury?

Table 1 American Spinal Injury Association (ASIA) grading system.....	155
Table 2 The threshold to determine Functional Independence on the SCIM scale items based on the WHO definition of functional independence.....	157
Table 3 Baseline characteristics of individuals with tSCI.....	160
Table 4 Distribution of individuals according to the initial and one-year AIS grades .	163
Table 5 One-year SCIM score (mean \pm sd) based on the initial and final AIS grades.	164
Table 6 Number (%) of individuals who reached, or not functional independence based on the final AIS grade.....	166

Table 7	The multivariable regression analysis of the factors associated with the SCIM	
	score.....	167

Liste des figures

Figures de la Thèse

Figure 1.	Coupe transversale de la moelle épinière.	32
Figure 2.	Coupe transversale de la moelle épinière montrant la localisation des différents faisceaux nerveux ascendants et descendants.....	34
Figure 3.	Cadre conceptuel des différents facteurs qui influencent le résultat de santé chez les blessés médullaires.....	77
Figure 4.	Prédicteurs de la récupération neurofonctionnelle après une LTME	187

Figures de l'article1: Early Predictors of Neurological Outcomes After Traumatic Spinal

Cord Injury: A Systematic Review and Proposal of a Conceptual

Framework

Figure 1	Search strategy diagram.....	87
Figure 2	The conceptual framework illustrates the predictors of neurological Outcomes.....	101

Figures de article2: Classifying clinical phenotypes of functional recovery for acute traumatic spinal cord injury. An observational cohort study

Figure 1	Flow chart of patients included in the study.....	128
Figure 2	Regression tree displaying the predictors of the totSCIM at the discharge from inpatient rehabilitation.....	131

Figure 3	Importance measures for each variable included in the regression tree for the SCIM at discharge from inpatient rehabilitation.....	132
Figure 4	Algorithm for classifying patients according to expectation in functional recovery.....	133

Figure de article3: Does improvement in AIS grade correlate with functional recovery in all patients with a traumatic Spinal Cord Injury?

Figure 1	Initial SCI according to the mechanism of injury.....	160
Figure 2	The mean plot of the SCIM total score based on the AIS grade reached one year after the injury. Error bars represent 95% confidence intervals.....	1665

Liste des sigles et abréviations

AMS	:	ASIA motor score
AIS	:	American Spinal Injury Association Impairment Scale
ASIA	:	American Spinal Injury Association
ASS	:	ASIA sensory score
CART	:	Classification and Regression Tree Analysis
CCI	:	Charlson Comorbidity Index
C.I.	:	Confidence Interval
DAP	:	Deep Anal Pressure
Etc.	:	Et cætera
HSCM	:	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
ISNCSCI	:	International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury
ISS	:	Injury Severity Score
FRQS	:	Fonds de Recherche du Québec – Santé
LEMS	:	Lower-extremity motor score
LTSS	:	Light Touch Sensory Score
LTME	:	Lésion Traumatique de la Moelle Épineière
MCC	:	Maximal Canal Compromise
MRC	:	Medical Research Council
MRI	:	Magnetic Resonance Imaging
MSCC	:	Maximal Spinal Cord Compression

NLI : Neurological Level of Injury

OR : Odds Ratio

PPSS : Pinprick Sensory Score

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SCIM : Spinal Cord Independence Measure

SCI : Spinal Cord Injury

tSCI : Traumatic Spinal Cord Injury

totSCIM : The total score of the Spinal Cord Independence Measure

UEMS : Upper-extremity motor score

VAC : Voluntary Anal Contraction

Je dédie ce travail à Nicole Mbuyi Malu, ma tendre épouse, mes enfants (Chrines Luendu Mputu, Erel Kanzeu Mputu, et Nathanaël Mputu Mputu) et mes chers parents (François Mputu Bakatukanda et Charlotte Luendu Kabatusuila) qui m'ont beaucoup aidé et tenu compagnie tout au long de ce parcours. Vous n'avez cessé de m'encourager durant toutes les années de ce long voyage, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me soutenir quand il fallait. Puisse Dieu tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et Bonheur.

Remerciements

Je voudrais sincèrement remercier mes directeurs de thèse, Pr Jean-Marc Mac-Thiong et Pre Marie Beauséjour pour leur soutien et leur disponibilité tout au long de ce travail. Leur encadrement et leur rigueur scientifique m'ont permis non seulement d'améliorer mes aptitudes en recherche mais surtout de développer des nouvelles compétences qui vont au-delà de mes attentes.

Merci à toute à l'équipe de recherche sur la colonne de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal : Andréane Richard-Denis, Marie-Michèle Briand, Geneviève Leblanc, Annie Levasseur, Erika Rinaldi, Danielle Alix Papale et Antoine Dionne. Nos échanges et discussions m'ont permis de nourrir mes réflexions et m'éclairer dans mon cheminement.

Je remercie le CIUSSS du Nord-de-l'Île de Montréal, et en particulier le Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal qui m'a accueilli dans ses installations pour me permettre d'acquérir de l'expérience en recherche dans une équipe multidisciplinaire.

Merci à l'équipe de Praxis : Suzanne Humphreys, Nader Fallah et Vanessa Noonan de m'avoir donné accès au registre Rick-Hansen de lésions médullaires du Canada et de m'avoir accompagné durant l'utilisation de ces données.

Je désire remercier ma famille et particulièrement mes parents François Mputu Bakatukanda et Charlotte Luendu Kabatusuila , ma conjointe Nicole Mbuyi Malu, mes enfants Chrines Luendu Mputu, Erel Kanzeu Mputu et Nathanael Mputu Mputu ainsi que mes frères Augustin Ngumbi Amuri, Christine Luse Amuri, Jean-Aimé Kangudia et Pierrette Ndonga pour leur

soutien tout au long de ce parcours. Un remerciement spécial à Andrée Demaeyer, Monique Aerts, Pierre et Corinne Demaeyer, Christian et Antonella Demaeyer, Samuel et Caterina Furfari, Steve et Dawn Orange, Paulin et Irène Bakalania ainsi qu'à toute l'équipe de L'EPEB-Bruxelles Woluwe pour le soutien, la motivation et les encouragements durant ce long processus.

Chapitre 1 – Introduction

Une lésion médullaire est une atteinte à l'intégrité anatomo-fonctionnelle de la moelle épinière. D'installation aiguë ou chronique, les lésions médullaires peuvent avoir diverses étiologies, dont une importante proportion d'origine traumatique.(1, 2) Le dénominateur commun de toutes les affections de la moelle épinière reste l'interruption partielle ou totale, temporaire ou permanente de la transmission de l'influx nerveux qui se traduit par le développement de troubles moteurs et sensitifs ainsi que l'atteinte des fonctions autonomes.(3, 4) Contrairement aux lésions d'origine traumatique dont la survenue est brusque, les lésions médullaires non traumatiques sont souvent la conséquence des divers processus pathologiques d'installation progressive(5) telles que la myélopathie cervicale dégénérative(6, 7), les métastases osseuses de la colonne vertébrale(8), les tumeurs primitives de la moelle épinière(9), les abcès épiduraux(10, 11) etc. Dans le cadre de cette thèse, nous nous limiterons aux lésions médullaires d'origine traumatique.

Les lésions traumatiques de la moelle épinière (LTME), aussi appelées *blessures médullaires*, - par compression, distraction ou section de la moelle épinière - sont responsables de l'installation brusque d'une déficience neurologique de gravité et de durée variables qui réduit l'espérance de vie et limite significativement les activités quotidiennes de base des patients.(12-14) Il s'agit d'une affection lourde de conséquences avec un risque accru de morbidité et mortalité comparativement à la population générale(15, 16), et d'une qualité de vie amoindrie à la suite des complications à long terme.(12-14, 17-19) La mortalité liée aux LTME en milieu hospitalier est estimée à 24.1 % , 7.6 % , 7.0% et 2.1 % respectivement dans

les régions de l’OMS d’Afrique, d’Amérique, d’Europe et du Pacifique occidental.(18) Ces lésions représentent donc un problème majeur de santé publique en raison de leurs conséquences physiques, psychologiques, et économiques au niveau individuel, familial et communautaire.(20, 21) Les lésions médullaires traumatiques représentent un fardeau considérable pour le système de santé. Le coût total lié à la prise en charge d’un blessé médullaire inclut les soins médicaux et chirurgicaux de la phase aiguë, la réadaptation, les diverses hospitalisations liées aux complications ainsi que l’aide aux activités de la vie quotidienne tout au long de la vie (21, 22). A ce coût direct s’ajoutent les autres coûts qualifiés d’indirects, et qui sont liés par exemple à la perte d’emploi ou à la difficulté d’en trouver un à cause des limitations physiques. (23)

Les survivants d’une LTME présentent, selon les cas, des tableaux cliniques et des résultats à long terme très variables, allant d’une récupération complète à une déficience minime sans grand impact sur la vie quotidienne, ou à une incapacité fonctionnelle très sévère. Ainsi donc, différents scénarios sont observés dans l’évolution à long terme d’une lésion médullaire. Certains blessés médullaires s’améliorent considérablement sur le plan neurofonctionnel, tandis que d’autres développent une invalidité qui les rend totalement dépendants.(24) Les avancées médicales réalisées au cours des dernières décennies ont permis d’améliorer le diagnostic et la prise en charge rapide des LTME; malheureusement, très peu de progrès ont été réalisés sur les options thérapeutiques pouvant rétablir la transmission de l’influx nerveux interrompue et la récupération neurologique complète à long terme.(25) Quoique la connaissance du pronostic à long terme, tôt après la survenue de la lésion, reste une préoccupation majeure pour les cliniciens, les patients et leurs familles, les résultats

neurofonctionnels à long terme suivant une LTME sont à l'heure actuelle difficiles à prédire avec précision. Cette difficulté s'explique d'une part par la variabilité de l'évolution clinique, même pour des patients présentant les mêmes caractéristiques initiales, et d'autre part par la diversité des facteurs qui influencent ces résultats. (26-28)

Il est attendu que la capacité d'établir le pronostic d'une LTME permette d'informer le patient et sa famille sur son devenir neurofonctionnel, et d'orienter les cliniciens dans la définition des objectifs des soins à court et à long termes, ainsi que dans la sélection des stratégies de traitement et de réadaptation les mieux adaptées à l'individu atteint de la LTME. Il s'avère, en effet, que le patient a beaucoup plus d'intérêts à connaître le pronostic de sa maladie que son diagnostic ou les options thérapeutiques disponibles, surtout lorsque ces informations lui sont adressées en des termes scientifiques qu'il comprend moins bien.(29) Cependant, une bonne prédiction s'articule autour de deux éléments importants, à savoir l'évolution naturelle des LTME et les facteurs prédictifs.(29) Le premier élément permet de déterminer le pronostic général en l'absence de traitement ou en fonction des possibilités thérapeutiques disponibles, et le second permet d'établir le pronostic spécifique qui prend en considération les caractéristiques propres au patient, susceptibles d'améliorer ou de réduire ses chances de récupérer sur le plan neurofonctionnel. Par conséquent, la prédiction repose donc sur l'utilisation de multiples prédicteurs individuellement associés aux résultats à long terme, permettant ainsi d'estimer, avec une certaine précision, le pronostic d'un patient donné.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs facteurs ont été identifiés comme potentiels déterminants des résultats chroniques après une LTME. (26-28) Il s'en est suivi le développement de modèles de prédiction de certains résultats à long terme suivant une lésion

médullaire.(30-32) Cependant, la littérature suggère qu'il existe encore des lacunes liées à la modélisation prédictive dans le domaine des lésions médullaires, lacunes que nous pouvons résumer en trois principaux points. Premièrement, les études ont montré que les caractéristiques lésionnelles initiales (variables neurologiques) sont les plus importants déterminants des résultats observés à la phase chronique. Cependant, l'examen neurologique initial implique plusieurs éléments distincts (mesure de la sensibilité, de la force, de la sévérité globale, du niveau de la lésion, etc.) et il n'a pas encore été démontré, lesquelles de ces variables sont les plus contributives dans la prédiction de la récupération neurofonctionnelle. En outre, très peu d'études ont évalué le rôle de nouveaux prédicteurs comme les biomarqueurs (ceux qui relèvent des caractéristiques radiographiques de la lésion médullaire, et ceux contenus dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien) de la phase aiguë dans la prédiction des résultats chroniques. De plus, les effets d'interaction ou de confusion potentiels que certains facteurs exerceraient sur d'autres dans la prédiction des résultats n'ont pas encore été étudiés. Deuxièmement, l'absence d'harmonisation dans la définition et la mesure de certains prédicteurs utilisés constitue une grande limitation dans la comparaison des effets relatifs de ces prédicteurs sur le résultat prédit, tout en limitant également la généralisabilité de ces modèles de prédiction dans la pratique clinique. Troisièmement, les résultats suivant une LTME sont globalement regroupés en trois catégories notamment, (1) les résultats des données cliniques neurologiques, d'imagerie et d'explorations neurophysiologiques qui évaluent la connectivité de la moelle épinière, (2) les résultats fonctionnels, qui évaluent la capacité fonctionnelle du patient dans les activités de la vie quotidienne, et (3) les résultats liés à la qualité de vie ou la satisfaction du patient.(33) Or, en ce qui concerne les résultats

neurologiques, il ressort de la littérature que la sévérité de la LTME exprimée par le grade AIS (*American Spinal Injury Association Impairment Scale*) résultant de l'évaluation selon les normes internationales de classification neurologique des lésions de la moelle épinière (*International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury* [ISNCSCI]) est la plus utilisée pour évaluer l'amélioration neurologique.(33-36) Malgré des nombreuses études réalisées sur ce sujet, l'adéquation des changements de grade AIS avec l'étendue de la récupération fonctionnelle du patient reste malheureusement peu documentée. Par conséquent, il y a nécessité d'identifier comment les changements de grade AIS sont associés cliniquement à la récupération fonctionnelle, afin d'identifier des issues neurofonctionnelles cliniquement importantes à cibler dans les modèles de prédiction. En outre, l'ISNCSCI détermine le degré d'atteinte neurologique d'un blessé médullaire au moyen d'une évaluation de la fonction motrice et, de la fonction sensitive (au toucher léger et à la piquûre), ainsi qu'une évaluation de la sensation et de la contraction anale volontaire, élément distinctif des lésions médullaires complètes et incomplètes.(37) Cet examen neurologique initial complet du blessé médullaire fournit plusieurs informations cliniques ou variables neurologiques initiales, utiles pour orienter les cliniciens dans la détermination du pronostic et la fixation des objectifs des soins à court et à long terme, et la sélection des stratégies de traitement et de réadaptation. Malheureusement, il est difficile pour le clinicien d'intégrer toutes ces variables neurologiques dans sa prise de décision clinique. L'identification des variables initiales les plus importantes dans la détermination du pronostic et faciles à implanter dans la prise de décision clinique dès la phase aiguë permettrait de mieux planifier les interventions en vue d'optimiser le résultat neurofonctionnel. À la lumière de ce qui précède, nous proposons d'étudier les variables de la

phase aiguë suivant une lésion médullaire traumatique qui sont prédictives des résultats neurofonctionnels à long terme, et déterminer l'amélioration neurologique significative, c'est-à-dire associée à une amélioration du statut fonctionnel du patient.

Organisation de la thèse

Ce projet de recherche doctoral sera présenté sous le format d'une thèse par articles où les principaux résultats seront présentés sous-forme d'articles préparés par le doctorant et soumis dans des revues spécialisées avec comité de lecture et reconnue dans la discipline.

Après cette introduction, le deuxième chapitre est consacré à l'aperçu sur les lésions traumatiques de la moelle épinière, en développant brièvement différents aspects sur le sujet.

Ce chapitre se termine par une revue de la littérature sur la notion de prédiction/pronostic en général et une synthèse critique de la littérature sur la modélisation prédictive dans le domaine de lésions médullaires.

Le troisième chapitre quant à lui traite des hypothèses et objectifs de cette thèse, tandis que le quatrième chapitre décrit la méthodologie générale qui va guider notre démarche. Les chapitres cinq, six, et sept sont construits sur base des articles rédigés dans le cadre du programme de formation du doctorant et des questions de recherche explorées dans ce projet de recherche.

Le chapitre cinq, qui présente le premier article du candidat, et publié dans le *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, consiste en une revue systématique de la littérature sur les prédicteurs aigus du résultat neurologique chronique suivant une lésion traumatique de la moelle épinière chez les patients adultes. Dans la dernière section de ce chapitre, le candidat propose un cadre conceptuel qui illustre les interrelations entre les différents prédicteurs et les regroupe en fonction de leur effet sur le résultat neurologique à long terme.

Le chapitre six, qui est le deuxième article du candidat, explore les variables issues de l'examen neurologique initial réalisé selon l'ISNCSCI et qui sont les plus importantes dans la prédiction du résultat fonctionnel à long terme. Cet article a déjà été soumis et au moment du dépôt de cette thèse, il est en révision dans le *Journal of Neurotrauma*. Le chapitre sept présente quant à lui les résultats du troisième article du candidat, soumis dans le *Journal of Spinal Cord Medicine*. Il décrit le changement dans les résultats neurologiques chroniques correspondant à une amélioration fonctionnelle significative. En d'autres termes, cet article décrit les différents profils de récupération neurologique associés à l'amélioration fonctionnelle à long terme.

Le chapitre huit est constitué de la discussion générale qui fait le lien entre les résultats présentés dans les articles susmentionnés tout en mettant en exergue l'originalité de cette thèse ainsi que sa contribution dans le domaine de la recherche et prise en charge des lésions médullaires traumatiques. Le chapitre neuf fait une conclusion générale de ce projet de recherche doctoral avec quelques recommandations pour la pratique et les recherches futures. Il est à noter qu'au moment où le candidat effectue le dépôt de cette thèse, le premier article a déjà été publié, et l'autorisation explicite de l'éditeur a été obtenue avant d'inclure l'article dans le présent document. Les deux autres articles ont déjà été soumis et actuellement en révision dans les revues scientifiques.

Chapitre 2 – Aperçu sur les lésions traumatiques de la moelle épinière

2.1. Organisation anatomo-fonctionnelle de la moelle épinière

Dans cette section nous donnerons un bref aperçu des éléments anatomo-fonctionnels de la moelle épinière avant de parler de la lésion médullaire traumatique. Ces connaissances fondamentales nous permettront de bien comprendre la cascade des phénomènes physiopathologiques suivant une lésion médullaire, l'évaluation d'un blessé médullaire et les principes de prise en charge.

2.2. Organogenèse

L'origine de la moelle épinière est retracée autour du 20ème jour du développement embryonnaire avec l'apparition de la plaque neurale, qui constitue le premier événement de la formation du système nerveux.(38) On assiste ensuite à la formation d'un sillon neural s'étendant de la partie rostrale à la partie caudale de cette plaque, et qui va se transformer en une gouttière qui deviendra plus tard le tube neural. Les cellules de la partie postérieure de ce tube se transforment ensuite en crête neurale, qui est à l'origine de neurones du système nerveux périphérique.

Le tube neural a deux parties, une partie céphalique large qui donnera le cerveau, et une partie caudale cylindrique qui est la future moelle épinière. La moelle épinière atteint sa configuration définitive entre la huitième et la dixième semaine, et se développe parallèlement au canal vertébral jusqu'à environ seize semaines, après lesquelles, sa croissance se ralentit,

alors que celle du canal vertébral se poursuit ; ce qui explique le niveau haut de l'extrémité inférieure de la moelle par rapport aux dernières vertèbres lombaires et sacrées.(38, 39)

2.3. Morphologie

Logée dans le canal rachidien, la moelle épinière commence à partir du bulbe rachidien au niveau du tronc cérébral à la hauteur de la 1ère vertèbre cervicale et se termine avec le cône médullaire à la hauteur de la 2e vertèbre lombaire. La moelle épinière est donc un cordon de tissu nerveux de forme cylindrique aplati d'avant en arrière et subdivisé en segments, d'où émergent une paire de racines nerveuses motrices (ventrales) et une paire de racines nerveuses sensibles (dorsales) avec leurs ganglions rachidiens. Elle comporte donc 8 segment cervicaux (C1 à C8), 12 segments thoraciques (T1 à T12), 5 lombaires (L1 à L5) et 5 sacrés (S1 à S5). Chaque segment médullaire est en relation avec une portion de la colonne vertébrale, un groupe des muscles striés qu'il innerve (myotome) et une région cutanée qui lui envoie les afférences sensibles (dermatome). La moelle épinière présente un renflement cervical et un autre lombaire correspondant respectivement aux plexus brachial et lombo-sacré.(38) Elle flotte dans le liquide céphalorachidien et est donc recouverte de trois enveloppes ou Méninges qui sont la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère.

La surface médullaire est parcourue par des sillons longitudinaux qui sont :

- Le sillon ventral ou fissure médiane ventrale
- Le sillon médian dorsal
- Les sillons latéraux ventraux et dorsaux, qui correspondent respectivement à l'émergence des racines ventrales et dorsales des nerfs spinaux.

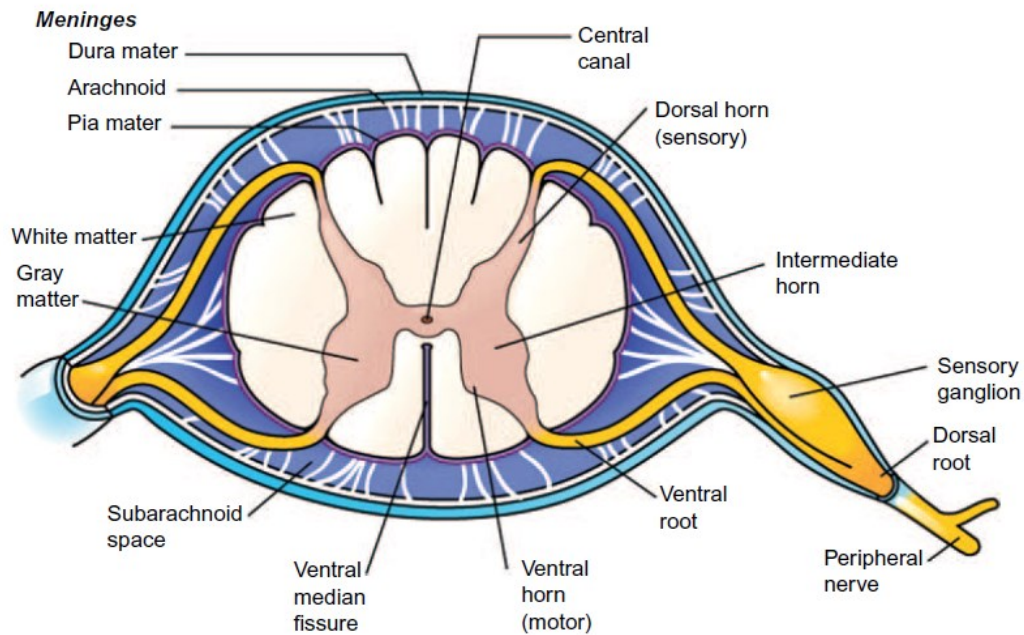


Figure 1. Coupe transversale de la moelle épinière.

Tiré de The Human Body: Linking Structure and Function.(40)

La moelle épinière comprend deux parties :

- Une partie centrale ou substance grise, représentée par les corps cellulaires des neurones, leurs dendrites et les synapses.
- Une partie périphérique ou substance blanche, constituée d'axones, qui sont les prolongements des cellules neuronales.

Au centre de la substance grise se trouve le canal épendymaire. La substance blanche est donc composée des fibres nerveuses recouvertes de leurs gaines et groupées en faisceaux descendants et ascendants.

- Les faisceaux descendants ou fibres motrices sont responsables de la transmission de l'influx nerveux provenant des centres supérieurs et sont localisés soit dans le cordon ventral (faisceaux cortico-spinal antérieur, vestibulo-spinal, olivo-spinal, réticulo-spinal ventral, et tecto-spinal) ou le cordon latéral (faisceaux cortico-spinal latéral, réticulo-spinal latéral, rubro-spinal).
- Les faisceaux ascendants ou fibres sensibles, partent des corpuscules sensitifs situés au niveau cutané (sensibilité superficielle) ou au niveau des capsules articulaires (sensibilité profonde). Elles sont responsables de la transmission des informations sensibles provenant de la périphérie vers les centres supérieurs. Ces faisceaux sont situés soit au niveau du cordon dorsal (faisceaux ascendants spino-bulbaire graciles et cunéiformes) soit au niveau du cordon latéral où ils sont disposés en deux couches, une couche superficielle (faisceaux spinocérébelleux antérieur et dorsal) et une couche profonde (faisceau spinothalamique antérieur et dorsal).

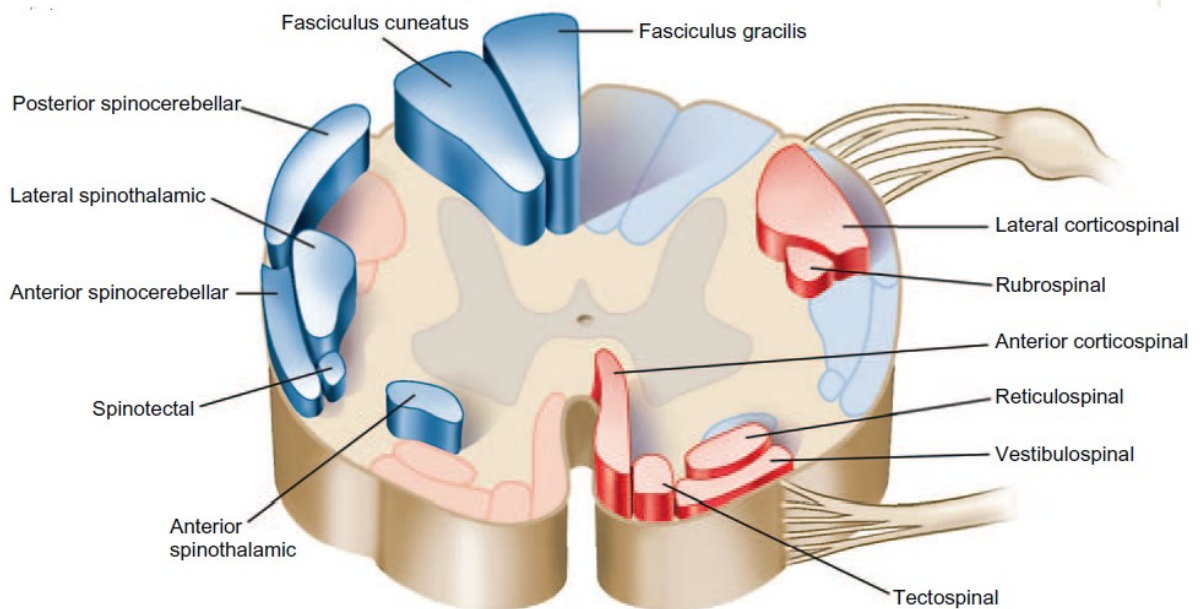


Figure 2. Coupe transversale de la moelle épinière montrant la localisation des différents faisceaux nerveux ascendants et descendants.

En rouge sont les faisceaux moteurs, en bleu sont les faisceaux sensitifs.

Tiré de The Human Body: Linking Structure and Function.(40)

2.4. Épidémiologie et impact des lésions traumatiques de la moelle épinière

Une LTME est une atteinte de la moelle épinière résultant d'un impact physique direct sur la colonne vertébrale. Elle peut être une section (totale ou partielle), une compression, une distraction ou une contusion de la moelle épinière. C'est donc une lésion traumatique aiguë des éléments neuraux contenus dans le canal rachidien, entraînant un déficit moteur, sensitif, et/ou un dysfonctionnement de la fonction autonome de la moelle épinière. Les LTME peuvent être complètes ou incomplètes et leurs conséquences dépendent de leur niveau neurologique et de leur sévérité.(41) Dans un contexte de traumatisme (mineur ou majeur), le diagnostic d'une atteinte médullaire est suspecté en présence des troubles sensitifs, moteurs et/ou sphinctériens.

Sur le plan épidémiologique, la littérature suggère une paucité des études de prévalence comparativement aux études d'incidence de LTME.(1, 42) En outre, les données varient considérablement selon les régions du monde. La plupart de ces données proviennent de l'Amérique du Nord, de l'Europe et de l'Australie, tandis que le registre à jour détaillé de LTME fait défaut dans la plupart de pays à revenu faible et intermédiaire (1, 43, 44), probablement à

cause du coût associé à la mise en place et la tenue à jour d'un tel registre d'une part, et de l'absence de programmes de recherche sur LTME d'autre part. La difficulté à comparer les données épidémiologiques des LTME à travers le monde s'explique par le manque de standardisation dans les pratiques, mais aussi par la diversité des sources et les méthodes de collecte de ces données(45). Il est important de mentionner que le taux d'incidence rapporté dans la plupart des études est brut, en plus du fait que la définition même des LTME est utilisée différemment, soit de façon trop restreinte ou encore très large.(46-48) Ces données ne sont donc qu'une estimation approximative, car les données valides et précises ne sont disponibles que dans certains pays.

Les LTME présentent une incidence annuelle globale qui varie entre 13,0(49) et 163,4(50) cas par million d'habitants. La prévalence de LTME, quant à elle, est estimée entre 490(51) et 526(52) cas par million d'habitants. Les données régionales, font état d'une incidence annuelle de 40 cas par million en Amérique du Nord, 16 par million en Europe de l'Ouest et 15 par million en Australie. Les données régionales extrapolées mentionnent 25 cas par million en Asie centrale, 21 par million en Asie-Sud, 19 par million aux Caraïbes, 19 par million en Amérique latine - pays andins, 24 par million en Amérique latine Centrale, 25 par million en Amérique latine-Sud, 29 par million en Afrique subsaharienne - Centre et 21 par million en Afrique subsaharienne-Est. (53) Toutefois, ces chiffres doivent être interprétés avec précaution, car il existe une grande différence dans l'incidence des LTME entre les pays étant donné la diversité des facteurs impliqués dans la détermination de cette incidence.(51, 54)

Certains pays développés ont enregistré une stabilité ou une diminution de l'incidence des LTME (Australie, Autriche, Canada, France, Islande, Nouvelle Zelande, Turquie, et les Etats-Unis), alors que d'autres pays notent une augmentation de l'incidence des LTME (Irlande, Italie, Norvège, Russie, Arabie Saoudite, Espagne et Taiwan).(1, 46) L'augmentation de l'incidence pourrait être attribuée à une amélioration du registre des LTME plutôt qu'à une augmentation du nombre de cas(43, 55).

Au Canada, l'incidence annuelle des LTME a été estimée à environ 41 cas par million d'habitants (44), et la prévalence à 85 556 cas.(44) Du point de vue étiologique, les LTME résultent essentiellement des accidents de trafic routier (38 %), suivis par les chutes (31 %), la violence (14%), et les activités sportives et récréatives (9%). Chez les patients de troisième âge, la cause principale de LTME est la chute (environ 51%). Plusieurs études rapportent une augmentation du nombre de LTME causées par les chutes en lien avec le nombre croissant des personnes âgées.(1, 54, 56) En ce qui concerne l'âge de survenue de LTME, la littérature suggère une distribution bimodale des LTME, avec un pic autour de 30 ans et un autre autour de 65 ans (53, 57). La plupart des études de revue ont rapporté une prédominance masculine, avec un ratio homme-femme de 3:1(58) .

2.5. Physiopathologie des lésions traumatiques de la moelle

Épinière

Sur le plan physiopathologique, la LTME est divisée en lésion primaire et secondaire, et sur le plan de son évolution dans le temps, la LTME évolue en phases aiguë (48 heures), subaiguë (48 heures à 14 jours), intermédiaire (14 jours à 6 mois) et chronique (>6 mois).(3)

2.5.1. Phase aiguë

Cette phase s'étend du temps 0 à 48 heures après la survenue du trauma.(3) Lors du traumatisme, il y a un transfert d'énergie cinétique à la colonne vertébrale dépassant la capacité physiologique des éléments ostéo-ligamentaires qui protègent la moelle épinière. Dépendamment de la gravité du traumatisme, ces éléments peuvent comprimer ou sectionner partiellement ou complètement le cordon médullaire.(3, 59) La lésion primaire résulte donc soit d'un impact avec compression médullaire transitoire ou persistante, soit d'une lacération ou transection médullaire, soit encore d'une distraction.

Les lésions vasculaires et l'interruption du flux sanguin conduisent à l'hypoxie et à l'ischémie locale, dont les dommages sont particulièrement importants au niveau de la matière grise à cause des besoins métaboliques élevés dans cette partie de la moelle. La destruction neuronale physique, la survenue de l'œdème et les macrophages sur le site lésionnel entraînant une détérioration de la transmission de l'influx nerveux.(59-62)

La lésion secondaire quant à elle, représente une cascade de phénomènes pathologiques qui s'installent quelques minutes après le traumatisme et qui peuvent se poursuivre pendant des

semaines ou des mois suivant la lésion primaire. Lésions vasculaires, réponse inflammatoire, libération de radicaux libres, perturbations de l'homéostasie ionique, et accumulation de neurotransmetteurs (excitotoxicité) sont autant de phénomènes pathologiques qui caractérisent cette phase et contribuent directement ou indirectement à la destruction des neurones.(4)

2.5.2. Phase subaiguë

Elle s'étend théoriquement de 48 heures à 14 jours après le trauma. L'ischémie et l'excitotoxicité observées dès la phase aiguë contribuent au déséquilibre ionique intra et extracellulaire, et la dysrégulation du calcium intracellulaire constitue un médiateur clé de la mort neuronale et gliale. Les cellules microgliales activées, en plus d'autres cellules inflammatoires (macrophages, polymorphonucléaires et lymphocytes) envahissent le site de la lésion où ils contribuent à l'apoptose des neurones et des oligodendrocytes.(3, 63) Le processus inflammatoire et les autres causes de mort cellulaire qui surviennent pendant les phases aiguë et subaiguë suivant une LTME peuvent entraîner des dommages beaucoup plus importants que la lésion initiale et constituent ainsi la base des interventions neuroprotectrices.

2.5.3. Phase intermédiaire-chronique

La phase intermédiaire suivant une LTME correspond à la période s'étendant entre 2 semaines et 6 mois, et la phase chronique au-delà de 6 mois. Du point de vue physiopathologique, la dégénérescence axonale se poursuit ; et la formation de cicatrices gliales inhibent la régénération cellulaire. Les microcavités kystiques observées dès la phase subaiguë fusionnent

créant ainsi des véritables kystes. Puis on assiste à la démyélinisation des axones survivants, à la dégénérescence wallérienne, au remodelage de la matrice et à la formation de la cicatrice gliale.(3, 61, 62) Tous ces phénomènes contribuent davantage à l'inhibition de la régénération axonale et à la migration cellulaire.(4)

2.6. Présentation initiale des lésions traumatiques de la moelle Épinière

La présentation clinique d'une LTME dépend de sa gravité et de son niveau neurologique. De façon générale, les LTME entraînent une déficience sensorielle et motrice partielle ou complète en dessous du niveau lésionnel, ainsi que des manifestations liées à l'atteinte du système nerveux autonome. En fonction du niveau lésionnel, on peut observer une atteinte des fonctions respiratoire, cardiovasculaire et sphinctérienne.(64)

Les troubles moteurs

Les troubles moteurs après une LTME concernent la motricité volontaire et la motricité réflexe (tonus musculaire). L'atteinte de la motricité volontaire se traduit par une paralysie (abolition complète de la force motrice) ou une parésie (diminution de la force motrice). Le siège de la lésion sur la colonne vertébrale détermine la topographie de l'atteinte. L'atteinte de la motricité réflexe se traduit soit par une augmentation de la réflectivité musculaire, soit par une disparition de la tonicité. En cas d'augmentation de la réflectivité on note une raideur qui s'oppose à l'étirement des muscles (hypertonie ou spasticité) et entraîne des mouvements anormaux automatiques ou des contractures. Cependant, la disparition de la tonicité se traduit

par un état d'hypotonie ou de flaccidité, qui peut résulter d'une destruction médullaire complète ou d'une atteinte isolée ou associée à des racines nerveuses. (41, 61, 64)

Les troubles sensitifs

Ils affectent la sensibilité superficielle et/ou la sensibilité profonde. La sensibilité superficielle concerne toutes les sensations cutanées (tact superficiel, douleur, température, tact profond), et son atteinte se traduit par une anesthésie (en cas de suppression totale), une hypoesthésie (en cas de diminution) ou des dysesthésies. En théorie, un patient peut présenter tous les degrés d'atteinte, avec par exemple une sensibilité au tact conservée et une anesthésie complète à la douleur. La sensibilité profonde renseigne sur la position du corps et sur les pressions et les mouvements de cisaillement au niveau de la peau. Les troubles de sensibilité profonde se traduisent par les difficultés d'équilibre et de proprioception.(41, 61)

Syndromes médullaires

Selon leur présentation clinique et la partie de la moelle épinière affectée, on distingue différents syndromes cliniques, notamment :

- Syndrome centromédullaire, causé par une lésion qui atteint les parties les plus centrales de la moelle épinière.
- Syndrome de Brown-Séquard, causé par une atteinte hémi latérale de la moelle épinière.
- Le syndrome du cordon antérieur et syndrome du cordon postérieur, dus respectivement à une atteinte antérieure ou postérieure de la moelle épinière.

- Syndrome du cône terminal, qui est causé par une lésion dans la région du cône médullaire.
- Le syndrome de la queue de cheval. Ce dernier syndrome résulte d'une lésion ou compression de la *queue de cheval* qui représente le faisceau de nerfs partant de la partie inférieure de la moelle épinière. Il n'est pas considéré comme une lésion médullaire pure,(65) à cause du fait qu'il concerne les nerfs périphériques et non la moelle épinière. Le faisceau de racines nerveuses et la moelle épinière réagissent différemment aux blessures; et donc le syndrome de la queue de cheval et les LTME sont différents en ce qui concerne la présentation clinique, l'évolution, le pronostic neurologique et fonctionnel.(66) Ce syndrome ne fait donc pas l'objet du présent travail.

2.7. Évolution neurofonctionnelle après une LTME

Sur le plan neurologique, le pronostic d'une LTME est très variable et dépend de plusieurs paramètres. En l'absence d'une transection de la moelle épinière, les études portant sur l'évolution naturelle des LMTE ont rapporté qu'une récupération neurologique spontanée est possible chez une grande proportion des blessés médullaires en dessous du niveau neurologique de la lésion.(67) Cette récupération spontanée est maximale dans les trois premiers mois suivant le trauma; toutefois, une récupération minimale peut être observée jusqu'à 18 mois ou parfois plus après le début de la lésion médullaire initiale.(67) Cependant, la récupération spontanée de la fonction motrice chez les personnes atteintes d'une lésion médullaire complète (AIS A) est le plus souvent limitée, alors que la récupération chez les

individus atteints de lésion médullaire incomplète (AIS B, C et D) est parfois significative mais en même-temps très variable.(67, 68)

2.8. Prise en charge des lésions traumatiques de la moelle épinière

Dans la prise en charge des LTME, plusieurs thérapies se sont révélées prometteuses lors des études précliniques; toutefois, à ce jour il n'existe pas encore de thérapie pharmacologique avec un effet régénérateur sur les cellules nerveuses dont l'efficacité a été prouvée cliniquement.(69) La prise en charge hospitalière d'une LTME vise à stabiliser les paramètres vitaux, décompresser la moelle épinière, stabiliser la colonne vertébrale et assurer la neuro-réadaptation pour favoriser la récupération neurofonctionnelle. Les options de traitement au cours de la phase aiguë reposent notamment sur les soins de soutien, les traitements chirurgical et pharmacologique.(2, 70)

2.8.1. Soins de soutien

Ils ont pour objectif d'éviter l'hypotension et l'hypoxie, conditions qui sont susceptibles d'aggraver l'atteinte médullaire. Les progrès réalisés dans la prise en charge de LTME au cours la phase aiguë permettent d'assurer une bonne perfusion et une oxygénation adéquate du tissu médullaire lésé. La littérature suggère que le maintien d'une pression artérielle moyenne entre 85 -90 mm Hg permet d'améliorer la perfusion de la moelle épinière et prévenir les épisodes d'hypotension qui peuvent nuire à la récupération.(71-74) Il est recommandé d'admettre le patient dans une unité des soins intensifs ou une unité spécialisée dans la prise en charge de blessés médullaires, réaliser éventuellement une intubation et une assistance respiratoire au besoin pour les LTME cervicales sévères, et assurer une surveillance continue

des paramètres cardiaques, hémodynamiques et respiratoires.(75, 76) La prévention active de complications respiratoires, urinaires, hémodynamiques et thromboemboliques et de plaies de pression après en avoir évalué le risque est plus que nécessaire.

2.8.2. Traitement chirurgical

Pour des raisons éthiques, à ce jour aucune étude randomisée n'a encore été réalisée comparant le traitement chirurgical au traitement conservateur, car il y a un consensus que la chirurgie est bénéfique pour la majorité des patients après une LTME. Le traitement chirurgical dans le contexte d'une LTME a pour objectif de décompresser la moelle épinière lésée afin de limiter les dommages secondaires au tissu médullaire, stabiliser la colonne vertébrale pour permettre une mobilisation rapide, faciliter la réadaptation et diminuer le risque des complications. Plusieurs auteurs ont étudié l'impact de la chirurgie précoce sur la récupération neurofonctionnelle, mais les résultats sont controversés.(77, 78) Certaines études (79-85) ont démontré les bénéfices de la décompression chirurgicale précoce sur la récupération neurologique à long terme, alors que d'autres auteurs (86-89) n'ont pas réussi à prouver l'impact de la chirurgie précoce sur l'amélioration neurofonctionnelle chronique. D'une façon générale, les résultats des études portant sur l'efficacité de la chirurgie précoce par rapport à la chirurgie dite tardive varient selon le seuil de temps utilisé pour définir la chirurgie précoce, la durée de suivi, et le type des résultats à long terme considérés.(77) Il convient de noter que des seuils différents allant de 4 heures à 1 semaine après la survenue de la lésion médullaire sont utilisés pour définir la chirurgie précoce, mais la littérature montre que 24 heures est le seuil le plus souvent proposé.(77, 80, 82, 83, 90)

2.8.3. Prise en charge médicale

Dans le but de favoriser la régénération neuronale et promouvoir la récupération neurologique, plusieurs substances pharmacologiques ont été soumises aux études précliniques ; mais très peu ont atteint les phases cliniques. Toutefois, aucune de ces substances n'a démontré de façon concluante son efficacité clinique dans la préservation ou l'amélioration de la fonction médullaire.(91, 92) Parmi les médicaments qui ont été le plus étudiés, figurent les corticostéroïdes, et en particulier le Méthylprednisolone. Dans l'étude NASCIS, les auteurs ont rapporté que le Méthylprednisolone administré à forte dose pendant 48 heures favoriserait une amélioration de la fonction neurologique chez les blessés médullaires.(93) Toutefois, à cause de plusieurs critiques portées à la méthodologie de cette étude, en plus du risque élevé des effets indésirables (sepsis, complications respiratoires et hémorragies gastro-intestinales) associés aux fortes doses de corticostéroïdes, ce traitement de Méthylprednisolone n'a pas fait l'objet d'une recommandation formelle comme un traitement standard ; par contre, il a été considéré comme une option thérapeutique dont la décision revient à la discrétion du médecin traitant.(64, 76, 92)

Beaucoup d'autres produits, comme par exemple, les antagonistes des opioïdes (Chlorhydrate de naloxone), les inhibiteurs de canaux calciques type L (Nimodipine), les aminostéroïdes (Tirilazad mesylate), le ganglioside GM-1 etc., ont été largement étudiés chez les animaux puis évalués dans les essais cliniques ; cependant, aucun de ces traitements n'a été trouvé efficace dans l'amélioration des résultats à long terme suivant une atteinte médullaire.(93-96)

D'autres neuroprotecteurs, comme le riluzole, se sont révélés prometteurs dans les études précliniques.(97) Des études préliminaires réalisées chez l'homme suggèrent que le riluzole aurait un effet important dans la diminution de la douleur neuropathique et l'amélioration de la récupération neurologique des blessés médullaires. Cependant son bénéfice thérapeutique doit encore être validé par d'autres études à large spectre rigoureusement menées dans un contexte clinique.(97-99) En outre, certaines autres études ont mis en évidence des effets indésirables, tels que la pancréatite, les maladies pulmonaires et la neutropénie attribuables au riluzole, sans toutefois lui conférer beaucoup d'avantages cliniques.(100, 101)

2.8.4. Thérapie cellulaire

L'implantation de cellules souches est une approche thérapeutique qui s'est révélée sécuritaire à court et à long terme aussi bien dans les études animales que chez l'homme lors des premières phases des essais cliniques (Phases I/II).(102, 103) Plusieurs types de cellules souches sont utilisés dans la thérapie cellulaire soit pour induire la régénération axonale ou pour bloquer l'effet des inhibiteurs du facteur de croissance.(104) Les études sur les cellules souches mésenchymateuses d'origine ombilicale, hématopoïétique, celles provenant de la moelle osseuse etc. ont montré des résultats prometteurs en termes d'amélioration neurologique, fonctionnelle et d'autres résultats.(105, 106) Bien que le traitement par les cellules souches soit largement étudié, et que certaines études aient rapporté quelques effets bénéfiques, il n'existe actuellement aucune thérapie cellulaire approuvée pour la prise en charge des lésions médullaires.(4, 76, 103, 104, 107)

2.9. Évaluation neurofonctionnelle du blessé médullaire

Comme nous le verrons plus bas dans la section consacrée au cadre conceptuel, plusieurs facteurs interagissent pour déterminer les issues de santé de blessés médullaires ; et les issues à long terme relèvent de plusieurs domaines cliniques. Dans une étude visant à créer une trousse de mesures des résultats pour la réadaptation des personnes ayant subi une lésion médullaire, Christie W. L. et collègues ont examiné 148 mesures des résultats relevant de 30 domaines cliniques.(108) Cependant, après un Delphi, ils n'en ont retenu que 33 qui ont des propriétés psychométriques adéquates pour être utilisées comme mesures d'issue chronique chez les blessés médullaires. Toutefois, il ressort de la littérature que les issues les plus couramment utilisées dans la recherche clinique impliquant les blessés médullaires sont en lien soit avec la récupération neurologique, la récupération fonctionnelle ou l'amélioration de la qualité de vie.(67, 109) Il existe donc plusieurs mesures qui sont évaluées dans l'évolution à long terme d'une blessure médullaire. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'utiliser l'échelle de sévérité AIS pour l'évaluation neurologique et le SCIM pour l'évaluation fonctionnelle. Notre choix de ces issues neurofonctionnelles repose sur le fait qu'elles sont directement liées à la capacité du patient à réaliser les activités de la vie quotidienne et donc à la qualité de vie et la satisfaction qui en découlent.(110, 111) Il est démontré qu'une plus grande atteinte fonctionnelle est prédictive d'une diminution de la participation à la vie communautaire, d'un manque de satisfaction et par conséquent d'une moins bonne qualité de vie.(112, 113)

2.9.1. Évaluation neurologique du blessé médullaire

Les normes internationales pour la classification neurologique de lésions médullaires (*International standards for neurological classification of spinal cord injury* [ISNCSCI]) (Annexe 1) ont été élaborées par l'Association Américaine de lésions médullaires (ASIA) en 1982. L'impulsion est venue de la nécessité d'harmoniser et de standardiser la collecte et le partage des informations entre les cliniciens et chercheurs impliqués dans la prise en charge et la recherche sur les blessés médullaires.(114) Toutefois, bien avant l'élaboration de l'ISNCSCI, l'échelle de Frankel avait déjà été utilisée pour classer les lésions médullaires.(115) Cependant, l'échelle de Frankel avait présenté certaines limites importantes, qui en réduisaient l'utilisation. Par exemple, cette échelle ne permettait pas d'établir la différence entre les grades qualifiés de « *moteur utile* » et « *moteur inutile* ». En outre, il était difficile de déterminer le niveau de lésion de la colonne vertébrale dans sa classification.(116) C'est ainsi que l'échelle de sévérité AIS a remplacé l'échelle de Frankel, et est devenue la référence internationale pour l'évaluation des lésions médullaires. Le consortium pour les LTME recommande une évaluation neurologique initiale selon les normes ASIA chez tout patient avec une LTME suspectée ou confirmée.(92) Cette recommandation s'appuie sur la fiabilité de l'échelle ASIA comme outil de classification des LTME et sa capacité dans l'établissement d'un pronostic préliminaire. Selon plusieurs experts(114, 117-123), les évidences provenant des études menées sur les propriétés de l'échelle ASIA sont suffisantes pour recommander son utilisation. L'échelle ASIA constitue donc une approche acceptable pour harmoniser la communication entre cliniciens et chercheurs à travers le monde dans la prise en charge et la recherche sur les LTME.(37, 120, 121, 124, 125)

L'ISNCSCI est une classification reproductible avec une description détaillée des niveaux sensitif et moteur, ce qui permet une classification précise des lésions médullaires incomplètes et complètes.(118) Au fil du temps, l'ISNCSCI a subi plusieurs révisions qui ont permis d'affiner les étapes de l'évaluation neurologique, améliorer sa reproductibilité et mieux comprendre ses implications thérapeutiques.(37)

Il convient de noter que l'examen neurologique suivant les normes de l'ISNCSCI contient 4 composantes principales à savoir, le score moteur ASIA, le score sensitif ASIA, le niveau neurologique de lésion et l'échelle de sévérité AIS. Ces trois composantes sont obtenues respectivement à partir d'un examen systématique des fonctions motrices, sensibles et d'un examen sacro-anal.

2.9.1.1. Score Moteur ASIA

Le score moteur ASIA (AMS) total résulte de la sommation du score moteur des membres supérieurs ou UEMS (*Upper extremity motor score*) et celui des membres inférieurs ou LEMS (*Lower extremity motor score*). Le UEMS et le LEMS évaluent la force motrice dans cinq muscles clés de chaque membre supérieur et inférieur respectivement. La force motrice est cotée selon l'échelle MRC (*Medical Research Council*) soit de grade 0 (pas de contraction musculaire), 1 (contraction sans mouvement ou qui n'atteint pas l'amplitude articulaire complète lorsque la gravité est éliminée), 2 (mouvement atteignant l'amplitude articulaire complète lorsque la gravité est éliminée), 3 (mouvement atteignant l'amplitude articulaire complète contre gravité), 4 (mouvement complet contre-gravité avec une certaine résistance) et 5 (force normale). Le muscle peut aussi être noté NT (non testable) lorsque le test est difficile à réaliser

en raison de la présence d'une autre condition non liée à l'atteinte médullaire, par exemple, en cas d'immobilisation du membre ou du segment concerné dans un appareil plâtré, lorsque l'exécution du mouvement est limitée par des douleurs importantes ou en cas d'amputation.(123, 125)

En ce qui concerne l'utilisation du score moteur, le consortium recommande l'utilisation du score moteur de façon séparée, soit le score des membres supérieurs (UEMS) et celui des membres inférieurs (LEMS) pour permettre de suivre avec précision le changement de la fonction motrice spécifique au niveau cervical ou lombaire.(33) Le degré d'amélioration neurologique est souvent déterminé par la différence entre le score moteur initial et le score final. Utilisant différentes approches, quelques études ont proposé le nombre de points du score moteur à récupérer pour être considéré comme cliniquement significatif et donc comme résultat primaire dans les études cliniques. Toutefois, les seuils proposés sont variables en fonction de la sévérité et du niveau neurologique de la lésion médullaire. Par exemple, une étude a suggéré qu'un gain de 5 points sur le score moteur total était associé à un faible effet et un gain de 11 points à un effet modéré.(126) Dans une autre étude portant uniquement sur les patients avec lésion médullaires cervicales, les auteurs ont suggéré un gain de 13 points dans le score moteur des membres supérieurs comme un résultat cliniquement significatif à viser dans les études cliniques. Pour déterminer ce seuil, ils se sont basés sur le nombre de points récupérés spontanément sur le score des membres supérieurs et qui est en moyenne de 10.(127)

2.9.1.2. Score sensitif ASIA

Le score sensitif ASIA est un score de synthèse numérique de la fonction sensitive testée par deux modalités, le toucher léger et la piqûre. La fonction sensitive est évaluée sur 28 dermatomes repartis sur chaque hémicorps et s'étendant des dermatomes C2 à S5, faisant ainsi un total de 56 points sensitifs à tester pour chaque modalité de sensibilité. Le score sensitif total pour chaque modalité varie entre 0 et 112 et est la somme du score obtenu par le test de la sensibilité au toucher léger ou celle à la piqûre. Au niveau de chaque dermatome, la sensibilité est cotée soit à 0 (sensation absente), 1 (sensation présente mais diminuée ou altérée; hypersensibilité), 2 (sensation normale) ou NT (non testable).(123, 125)

L'amélioration de la fonction sensitive, par le changement du score sensitif ou le changement de niveau sensitif, n'est pas souvent utilisée comme critère d'évaluation principal dans les études sur les LTME. Ceci s'explique par le fait que certains auteurs pensent que l'évaluation sensitive donne parfois des résultats quelque peu variables chez le même sujet. En outre, la présence de seulement trois cotes possibles (0, 1, 2) pour les deux modalités (toucher et piqure) limite la sensibilité de cet instrument de mesure.(67, 128)

2.9.1.3. Niveau neurologique de la lésion médullaire

Il est déterminé après l'évaluation de la motricité et de la sensibilité et correspond au segment le plus caudal de la moelle épinière ayant une fonction motrice et sensitive normale des deux côtés du corps. Le niveau neurologique de la lésion médullaire est à distinguer du niveau vertébrale ou squelettique de la lésion. Ce dernier désigne le niveau de la colonne vertébrale où sont observés, par examen radiographique, les dommages vertébraux les plus

importants.(33, 67, 123) Le niveau vertébral de la lésion ne fait pas partie de l'ISNCSCI parce que ce toutes les LTME ne présentent pas une atteinte osseuse, et les lésions osseuses ne correspondent pas toujours aux lésions neurologiques à la moelle épinière.(123)

On peut donc distinguer le niveau moteur droit et gauche, le niveau sensitif droit et gauche ainsi que le niveau neurologique global de la lésion médullaire ou NLI (*Neurological Level of Injury*).

Le niveau moteur correspond au niveau musculaire le plus distal ayant une force musculaire d'au moins 3, les muscles clés des segments plus proximaux étant jugés intacts, c'est à dire ayant tous une force musculaire cotée à 5. Le niveau sensitif, quant à lui est déterminé par le dermatome le plus bas ayant une sensibilité normale au tact et à la piqûre. Si le niveau sensitif se trouve dans une zone où la fonction motrice ne peut pas être testée, par exemple entre le T2 et le L1, le niveau moteur correspond au niveau sensitif. Les niveaux moteurs et sensitifs à droite peuvent être différents de ceux à gauche. Le niveau neurologique de la lésion médullaire est alors le plus proximal de ces quatre niveaux ; en d'autres termes, c'est celui des quatre niveaux le plus haut ayant une sensibilité préservée et une fonction motrice musculaire cotée à 3 ou plus.

La plupart des études mesurent la récupération neurologique en se basant sur le changement du grade AIS. Cependant, ce résultat ne tient pas compte des améliorations neurologiques mineures n'ayant pas conduit au changement de grade, comme par exemple, le changement du niveau moteur ou du score moteur ASIA. Toutefois, quelques auteurs ont mesuré la récupération neurologique par le changement du niveau neurologique de la lésion médullaire

et plus précisément le changement du niveau moteur.(127, 129-131) Il est démontré que seule une récupération d'au moins deux niveaux moteurs a un impact sur l'amélioration fonctionnelle, et qu'il n'y a pas de différence, sur le plan fonctionnel, entre ceux qui récupèrent un seul niveau moteur et ceux qui ne récupèrent pas.(127)

2.9.1.4. Échelle de sévérité AIS ou grade AIS

L'évaluation neurologique complète se termine par un examen ano-rectal digital qui évalue le segment S4-S5 et qui permet de déterminer le caractère complet ou incomplet de la lésion médullaire en utilisant l'échelle de sévérité AIS. Pour y arriver, deux tests sont alors réalisés, notamment, la recherche de la sensibilité anale profonde (*DAP* pour *Deep Anal Pressure*) et la recherche de la fonction motrice au niveau du sphincter anal ou contraction anale volontaire (*VAC* pour *Voluntary Anal Contraction*). L'échelle de sévérité AIS permet de classifier la sévérité de l'atteinte médullaire, et repose essentiellement sur la définition du niveau neurologique de la lésion et la préservation de la fonction neurologique dans les segments sacrés S4-S5. C'est une échelle ordinale de gravité décroissante allant d'A à E et dont la définition de chaque lettre est détaillée dans le Tableau 1.

Le changement du grade ASIA est largement utilisé comme résultat neurologique primaire dans le suivi d'une LTME. Plusieurs études ont évalué l'effet de la décompression chirurgicale précoce sur l'amélioration neurologique à long terme en regardant le nombre de grades AIS convertis (79, 82, 132). Cependant, certains auteurs définissent la récupération neurologique significative par la conversion d'au moins un grade AIS(79, 133), alors que d'autres considèrent la conversion d'au moins deux grades AIS(82, 132). Toutefois, on ne sait pas si cette amélioration du grade AIS se traduit toujours par une récupération fonctionnelle du patient.

Tableau I. Échelle de sévérité AIS

Échelle ASIA	Définition
A	Lésion complète : Il n'existe pas de fonction sensitive ou motrice dans les derniers segments sacrés (S4-S5).
B	Lésion incomplète sensitive : Il y a préservation de la fonction sensitive en dessous du niveau neurologique de la lésion comprenant les segments sacrés S4-5. Aucune fonction motrice n'est préservée à plus de trois niveaux en dessous du niveau moteur de chaque côté du corps.
C	Lésion motrice incomplète : Il y a préservation de la fonction motrice en dessous du niveau neurologique de la lésion, et plus de la moitié des muscles clés en dessous du niveau lésionnel ont une force musculaire inférieure à 3.
D	Lésion motrice incomplète : Il y a préservation de la fonction motrice en dessous du niveau neurologique de la lésion, et au moins la moitié des muscles clés en dessous du niveau lésionnel ont une force musculaire de 3 ou plus.
E	Normal. Si la sensation et la motricité telles que évaluées par les normes ASIA sont intactes chez un patient qui présentait initialement un déficit neurologique causé par une lésion médullaire.

2.9.1.5. Zone de préservation partielle (ZPP)

Une autre variable importante issue de l'examen neurologique initial est la ZPP, dont la présence est un facteur de bon pronostic à long terme.(68) La ZPP fait référence aux dermatomes et myotomes en dessous des niveaux neurologiques sensitifs et moteurs qui restent partiellement préservés.(121) Initialement utilisé uniquement chez les patients présentant une lésion médullaire complète, depuis la révision des normes ASIA de 2019, le comité de révision recommande que la ZPP soit évaluée chez tous les blessés médullaires.(121) Le segment le plus distal à la lésion médullaire ayant gardé certaines fonctions motrices et/ou sensitives détermine la ZPP motrice et sensitive respectivement, et peut se présenter en quatre niveaux distincts soit la ZPP motrice droite et gauche, et la ZPP sensitive droite et gauche.

De toutes ces variables neurologiques initiales, certaines ont démontré une association, avec les résultats neurofonctionnels à long terme ; c'est le cas de la sévérité lésionnelle initiale, le niveau neurologique de la lésion médullaire ainsi que les scores sensitif et moteur ASIA obtenus lors l'évaluation neurologique initiale.(27, 28, 134) Cependant, il s'avère que toutes ces variables n'ont pas la même importance dans la prédiction de résultats à long terme.

2.9.2. Évaluation fonctionnelle du blessé médullaire

2.9.2.1. L'échelle SCIM

Le SCIM est une échelle spécialement conçue pour évaluer la capacité fonctionnelle de blessés médullaires dans la réalisation des activités courantes de la vie quotidienne. Le score total du SCIM est compris entre 0 et 100, avec 0 correspondant à une dépendance totale et 100

correspondant à une autonomie fonctionnelle totale. Depuis sa création en 1997, trois versions du SCIM (I, II, III) ont déjà été développées.(123, 135) Le SCIM III est constitué de 19 items qui portent sur les activités de base de la vie de tous les jours et qui sont repartis sur 3 sous-échelles, notamment, les *soins personnels* ou *auto-administrés* (6 items, score entre 0 et 20), la *gestion de la respiration et des sphincters* (4 items, score entre 0 et 40), ainsi que la *mobilité* (9 items, score entre 0 et 40). Les cotes attribuées aux différents items du SCIM III sont pondérées selon l'importance clinique de chaque item et ordonnées en fonction du degré d'assistance dont le patient a besoin dans la réalisation de la tâche.(136) Contrairement à d'autres outils d'évaluation fonctionnelle, le SCIM III présente l'avantage d'être très sensible aux faibles changements dans l'exécution de tâches routinières.(136, 137) Sa validité et sa fiabilité se sont montrées satisfaisantes dans les études multicentriques faisant ainsi du SCIM III un bon instrument de mesure de la capacité fonctionnelle des blessés médullaires.(135, 138)

2.10. Prédiction des issues chroniques suivant une LTME

Tôt après le début d'une maladie, la prédiction de l'issue finale ou la survenue d'une complication au cours de l'évolution suscite de plus en plus d'intérêt à l'ère moderne d'une approche médicale personnalisée.(139, 140) Le concept de pronostic remonte aux temps anciens. Dans son traité *Pronostic*, qui représente l'un des traités les plus célèbres de sa collection, Hippocrate considère le concept de pronostic comme étant un concept central de la médecine.(139, 141, 142) Il le décrit comme une œuvre clinique destinée au médecin qui doit prédire l'évolution des maladies grâce à l'observation des signes cliniques que présente le patient.(142, 143) De même, Hippocrate présente trois grands avantages de la prédiction de

l'évolution clinique d'une maladie. Premièrement, il évoque la confiance que gagne le médecin de la part du malade, poussant ce dernier à obéir fidèlement aux ordres du médecin, en considérant que sa maladie est très bien connue, et donc facile à combattre. Deuxièmement, Il parle de la capacité du médecin à diminuer la gravité de certains symptômes et à prévenir les complications, en plus de prendre des mesures appropriées pour éventuellement arriver à la guérison si cela est possible. Enfin, le troisième avantage du pronostic est l'exonération du médecin, qui n'est pas tenu pour responsable de l'issue fatale des maladies, dès lors que cette dernière a été reconnue comme une issue possible dès le début des manifestations cliniques.(141-143) Toutefois, malgré son importance, pendant longtemps la recherche sur les principes et méthodes de prédiction a reçu moins d'attention comparativement à la recherche étiologique et thérapeutique.(139) Les avancées réalisées dans l'amélioration de l'imagerie médicale, la découverte de nouveaux biomarqueurs sanguins, céphalo-rachidiens et génomiques ont permis de mettre en évidence de nombreux prédicteurs diagnostiques et pronostiques.(144)

Il existe une hétérogénéité chez les blessés médullaires sur le plan de leurs caractéristiques personnelles, leurs présentations cliniques et les issues à long terme. Établir le pronostic de l'issue chronique est donc important par exemple pour les études cliniques de médicaments expérimentaux.

Lorsqu'une atteinte médullaire est suspectée ou confirmée, la réalisation d'une évaluation neurologique initiale complète dans les 72 heures suivant le trauma est recommandée pour documenter la présence d'un déficit neurologique, pour en déterminer la sévérité et le

niveau.(92) Cette évaluation repose sur l'utilisation des normes internationales de classification neurologique des lésions de la moelle épinière (ou *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI*), et permet de mesurer le degré de fonctionnement moteur et sensitif encore intact. À la fin de l'examen, il est donc possible de déterminer la sévérité de la lésion neurologique au moyen de l'échelle de sévérité AIS, qui procède par une évaluation de la fonction motrice et sensitive.(145)

Les données recueillies à l'issue de cette évaluation permettent de déterminer les caractéristiques de la lésion neurologique initiale (gravité et niveau) et le caractère complet ou non de la lésion, importante distinction qui a des implications pronostiques énormes. Cependant, l'ISNCSCI fournit un grand nombre des variables relatives à la lésion neurologique initiale ; et à ce jour, il est difficile pour les cliniciens d'utiliser à la fois toutes les variables recueillies lors de cet examen initial dans leur pratique. En outre, il n'existe pas de consensus sur lesquelles de ces variables devraient être priorisées dans la prédiction des résultats à long terme.

Dans le domaine des lésions médullaires, la modélisation prédictive vise à estimer la probabilité de survenue d'un résultat donné dans l'évolution clinique de la lésion. Elle permet de déduire, à partir du statut initial du patient (variables collectées à la phase d'hospitalisation aiguë), son statut final (résultat observé à la phase chronique de la lésion). Pour les patients atteints de LTME, récupérer son indépendance fonctionnelle, marcher à nouveau, reprendre le travail, contrôler ses fonctions sphinctériennes ou avoir une vie sexuelle normale sont des exemples des résultats attendus à court, à moyen et à long terme.(108) Cependant, il est

difficile de prédire les résultats neurofonctionnels chroniques suivant une LTME à cause de la diversité des facteurs impliqués. Toutefois, il est établi que certaines variables de la phase aiguë jouent un rôle important dans la détermination des résultats neurofonctionnels à long terme.(26-28) Quelques modèles prédictifs des résultats après une LTME ont été répertoriés dans la littérature, et la section suivante en mentionne quelques-uns des plus connus ainsi que les défis rencontrés dans leur généralisabilité, leur validation et leur utilisation clinique.

En 2011, van Middendorp et collègues ont développé un modèle de prédiction de la fonction ambulatoire (Item 12 de la grille du SCIM III : Déplacements à l'intérieur (courtes distances)) chez les blessés médullaires adultes en utilisant les données d'une grande étude de cohorte longitudinale européenne.(31) Ce modèle simple, construit au moyen d'une régression logistique, a utilisé les données de 492 patients adultes suivis entre juillet 2001 et juin 2008 pour LTME dans 19 centres européens. Sa validation temporelle a été réalisée avec les données provenant d'un deuxième groupe de 99 patients traités entre juillet 2008 et décembre 2009 dans 13 des 19 centres d'où ont été tiré les données ayant servi au développement du modèle initial. Les auteurs ont rapporté une bonne discrimination du modèle (Modèle initial : AUC 0.956, 95% CI 0.936–0.976, $p < 0.0001$, Validation temporelle : AUC 0.967, 95% CI 0.939–0.995, $p < 0.0001$). Construit à partir de l'âge du patient et de quatre variables neurologiques, il permet au clinicien de déterminer pour un blessé médullaire, la probabilité de marcher de façon autonome à long terme. La validité externe de ce modèle a été testée dans trois cohortes distinctes de patients, notamment, en Australie, aux États-Unis, et au Canada.(30, 146, 147) Un des avantages de ce modèle repose sur l'utilisation des variables neurologiques facilement

collectées lors de l'examen physique initial du blessé médullaire. Selon ce modèle de prédiction, l'âge du patient au moment de la lésion, le score moteur du muscle quadriceps (innervé par la racine nerveuse L3), celui du triceps sural (innervé par la racine S1) et la préservation de la sensation au toucher léger au niveau des dermatomes des racines lombaire (L3) et sacrée (S1) présentent une excellente discrimination en séparant les patients qui récupéreront la capacité à marcher de façon autonome de ceux qui ne pourront pas marcher de façon autonome à long terme. Cependant, ce modèle n'a pas tenu compte du statut neurologique initial tel que mesuré par le grade AIS initial, du score moteur total, et du score sensitif à la pique, bien que la littérature suggère que ces variables ont également une aussi bonne capacité prédictive de la mobilité à long terme que la sensation au toucher léger. (148, 149) Le choix fait par les auteurs de retenir la sensation au toucher léger et non de celle à la pique soulève une question fondamentale sur l'importance relative des variables neurologiques initiales à privilégier dans les modèles de prédiction. En outre, la littérature a démontré que le rôle modérateur de l'âge dans la prédiction des résultats neurofonctionnels à long terme après une LTME est équivoque. (150-152) Plusieurs auteurs ont démontré qu'un âge plus avancé au moment de la lésion médullaire était un facteur de mauvais pronostic pour la récupération neurofonctionnelle. (150-153). Dans d'autres études, les analyses non-ajustées n'ont démontré aucun lien entre l'âge et la fonction, mais après ajustement sur la sévérité lésionnelle ou en stratifiant par la sévérité et le niveau, les analyses ont démontré une relation linéaire entre l'âge et la fonction. (150, 151, 154). Toutefois, ces études ont utilisé le statut fonctionnel global comme résultat fonctionnel et non uniquement la capacité de marcher. Cependant, le modèle prédictif de van Middendorp a dichotomisé l'âge

en utilisant un seuil de 65 ans, tandis que certains autres auteurs considèrent que dichotomiser l'âge des patients selon un seuil inférieur à 65 ans serait plus approprié.(154-156) En outre, ce modèle permet de prédire un résultat fonctionnel dichotomique, et donc facile à utiliser. Cependant, il ne permet pas d'obtenir des informations détaillées sur la qualité de la marche du patient classé comme fonctionnellement autonome ; ce qui soulève une autre préoccupation relative à la façon de définir objectivement le résultat chronique à prédire.

D'autres modèles basés sur les réseaux de neurones artificiels ont été développés par Belliveau et collègues pour prédire différents résultats fonctionnels en lien avec la fonction d'ambulation et d'autres activités de la vie quotidiennes comme l'alimentation, la gestion des sphincters et l'utilisation des toilettes, avec ou sans l'assistance d'une autre personne. Contrairement à la précédente étude qui a utilisé l'échelle SCIM III, cette étude a évalué le statut fonctionnel au moyen de l'échelle FIM. Pour déterminer le statut ambulatoire, il a été demandé aux sujets s'ils étaient en mesure de marcher avec ou sans aide à la mobilité sur une distance de 150 pieds. Les résultats prédits dans ces modèles sont donc ceux rapportés par les patients eux-mêmes.(32) Ces modèles ont démontré des bonnes mesures de performance (exactitude de la classification des cas supérieure à 85 %; AUC entre 0,86 et 0,90), malgré quelques limitations. Premièrement, comme pour Middendorp, le seuil utilisé pour dichotomiser l'âge est très élevé (65 ans), alors qu'un seuil plus bas, comme suggéré dans d'autres études pourrait être plus approprié.(154, 156, 157) Deuxièmement, en plus de l'âge du patient, les auteurs ont choisi seulement quelques variables neurologiques issues de l'évaluation initiale comme prédicteurs, notamment la force motrice des racines nerveuses L2, L3, S1 pour la prédiction de la mobilité;

puis le sexe et le score moteur des membres inférieurs ou supérieurs en association avec différentes variables neurologiques (C5, C6, C7, C8, T1, L2, L3, S1) pour prédire la capacité de se nourrir et de gérer ses fonctions sphinctériennes. Combiner, par exemple, dans un même modèle de prédiction de la capacité de se nourrir, le score moteur des membres supérieurs et la force motrice des racines C7 ET C8 soulève un questionnement sur les critères ayant conduit au choix de variables neurologiques incluses, étant donné la multicollinéarité qui existe entre le score moteur de membres supérieurs et la force motrice dans les segments innervés par les racines C7 et C8. En outre, l'absence dans ces modèles, des autres prédicteurs neurologiques considérés comme importants (grade AIS initial, scores sensitifs) ayant démontré une forte association avec les résultats prédits, soulève également question.

Utilisant différentes cohortes de patients, d'autres auteurs ont également tenté de prédire la récupération fonctionnelle à long terme après une lésion médullaire(24, 158-160); cependant, la plupart de leurs modèles ont eu recours à l'utilisation d'un nombre réduit de prédicteurs sans toutefois donner plus de précision sur les critères de choix des variables utilisées et les raisons ayant justifié l'omission des autres prédicteurs, pourtant disponibles et reconnus comme ayant un impact sur les résultats à prédire.(161)

L'analyse de ces modèles et la littérature démontrent que les cliniciens se basent souvent sur des variables uniques et simples de l'évaluation neurologique initiale pour orienter la prise en charge, sans tenir compte de l'existence probable de différents profils de récupération chez les blessés médullaires.

Le présent travail repose donc sur un examen minutieux de la littérature relative aux variables ayant une capacité prédictive sur les résultats neurologiques à long terme suivant une lésion médullaire traumatique, une évaluation de l'importance relative des variables neurologiques initiales dans la prédiction de la récupération fonctionnelle à long terme, puis une évaluation du changement neurologique capable d'entraîner une récupération fonctionnelle cliniquement significative.

Chapitre 3 – Hypothèses et objectifs

La phase aiguë d'une LTME correspond au moment de la plus grande angoisse pour le blessé médullaire et sa famille, qui font face à une grande incertitude sur l'avenir neurofonctionnel du patient. Le clinicien est appelé à utiliser les données issues de l'évaluation clinique initiale, couplées aux résultats radiologiques disponibles, pour établir un pronostic et orienter sa décision clinique. Cependant, du point de vue clinique, l'examen neurologique initial réalisé selon les normes ASIA fournit un très grand nombre de variables neurologiques que les cliniciens utilisent, chacun à sa façon, pour déterminer le pronostic. Du point de vue de la recherche, sans définir des sous-groupes homogènes, il est difficile pour les chercheurs d'analyser de façon significative les effets d'une intervention thérapeutique dans une population de patients hétérogènes sur le plan de leur trajectoire de récupération neurofonctionnelle.

Quelques études observationnelles ont identifié des prédicteurs des résultats neurofonctionnels à long terme. Cependant, il n'existe pas de consensus sur l'importance relative des variables recueillies après l'évaluation neurologique initiale et sur leur rôle dans la prédiction des résultats neurofonctionnels à long terme. Il n'existe pas non plus de classification des patients en fonction de leur potentiel de récupération neurologique ou fonctionnelle, soit en se basant sur leurs scores moteurs et sensitifs d'admission. En outre, en ce qui concerne les résultats neurologiques à prédire, le grade AIS représente le résultat neurologique le plus étudié. Cependant, il est difficile, à ce jour, de déterminer quel changement du grade AIS correspond à une amélioration de la fonction du patient, et si

l'amélioration de grade AIS corrèle avec l'amélioration fonctionnelle chez tous les patients présentant une LTME. A la lumière de ce qui précède, cette thèse s'articule autour d'un objectif général et de trois objectifs spécifiques associés chacun à une hypothèse de recherche.

Objectif général

L'objectif général de ce travail consiste donc à étudier les caractéristiques de la phase d'hospitalisation aigue qui sont susceptibles de prédire les résultats neurofonctionnels à long terme après une LTME.

Objectifs spécifiques

Objectif spécifique 1

Le premier objectif spécifique visé dans ce projet consiste à identifier par une revue systématique de la littérature les prédicteurs aigus de la récupération neurologique à long terme après la survenue d'une LTME. Quelques études observationnelles de cohorte ont mis en évidence la présence d'un lien entre certaines variables collectées à la phase aiguë d'une LTME et les résultats mesurés à long terme. Nous pensons donc qu'il existe des prédicteurs aigus des résultats à long terme après une LTME tels que démontré par une revue systématique portant sur des études observationnelles de cohorte ayant procédé à des analyses multivariées.

Objectif Spécifique 2

Le deuxième objectif spécifique de ce travail consiste à identifier par une étude de cohorte observationnelle les prédicteurs aigus de la récupération fonctionnelle suivant une LTME, et déterminer leur importance relative.

En effet, la revue systématique de la littérature a montré que quelques variables collectées tôt après l'admission du blessé médullaire, notamment le grade AIS, le score moteur, le niveau neurologique de la lésion initial, le type d'anomalie intramédullaire observée à l'IRM et l'âge du patient au moment de survenue de la lésion médullaire étaient les prédicteurs les plus importants des résultats neurologiques à long terme, tel que démontré par des associations statistiques significatives entre ces variables initiales et les résultats neurologiques mesurés. De façon générale, plus la lésion est sévère moins bons sont les résultats chroniques. De même, plus le sujet est âgé, moins bonne est la récupération. Cependant, nous avons noté une variabilité dans le choix et la définition des variables neurologiques initiales. Et la littérature montre qu'il n'existe pas de consensus sur l'importance relative de ces variables dans la prédiction de la récupération fonctionnelle telle que mesurée par le score SCIM. Ainsi, nous pensons que les prédicteurs de l'issue fonctionnelle à long terme ne présentent pas tous la même importance, et ces prédicteurs présentent des points de coupures précis qui définissent différentes catégories des patients en fonction de leur profil de récupération fonctionnelle.

Objectif spécifique 3

Enfin, en ce qui concerne les résultats neurologiques à prédire, il ressort de la littérature que les trois variables dépendantes les plus étudiées pour mesurer la récupération neurologique

étaient la conversion du grade AIS, le changement du niveau neurologique de la lésion et le gain en points sur le score moteur ASIA. Cependant, il n'est pas encore démontré le degré d'amélioration neurologique associé à une récupération fonctionnelle dite significative. Notre troisième objectif spécifique est donc d'identifier par une étude de cohorte observationnelle les profils d'amélioration neurologique associés à différents phénotypes ou niveaux de récupération fonctionnelle et qui peuvent être utilisés dans la pratique.

Chapitre 4. Méthodologie

Dans les sections suivantes, nous présenterons la méthodologie générale, puis, pour chaque objectif spécifique, la méthodologie sera détaillée dans l'article correspondant.

4.1. Sources des données

La population à l'étude pour les trois objectifs spécifiques de ce projet de recherche est constituée des patients âgés d'au moins 16 ans et ayant subi une lésion médullaire traumatique aiguë.

- **Concernant l'objectif spécifique 1**, le devis a consisté en une revue systématique de la littérature conduite et rapportée selon les normes PRISMA (162), et dont la méthodologie complète, transparente et reproductible est détaillée dans l'article correspondant.
- **Concernant l'objectif spécifique 2**, les analyses ont porté sur les données d'une cohorte prospective des blessés médullaires traumatiques suivis à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) entre 2010 et 2019. Les critères de sélection des participants, les caractéristiques des patients inclus, et les méthodes statistiques utilisées sont rapportés en détail dans l'article correspondant.
- **Concernant l'objectif spécifique 3**, nous avons analysé les données du Rick-Hansen Spinal Cord Injury Registry (RHSCIR). Il s'agit d'un registre pancanadien des personnes ayant subi une lésion médullaire traumatique aiguë et suivies dans l'un des centres participants. Lancé en 2004, le RHSCIR compte 30 centres des soins aigus et de réadaptation répartis dans neuf

provinces du Canada. Le RHSCIR collecte les données sur les caractéristiques sociodémographiques des patients, les circonstances du traumatisme, les caractéristiques de la lésion médullaire, la prise en charge durant la phase aiguë et la phase chronique, ainsi que les résultats fonctionnels, neurologiques et la qualité de vie à long terme. (163-165)

4.2. Considérations éthiques

Avant de commencer ce travail, nous avons sollicité et obtenu l'approbation du comité d'éthique de la recherche du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal en vue d'utiliser les données des sujets ayant volontairement consenti d'être inclus dans le registre de blessures médullaires de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. En outre, pour collecter les données du registre RHSCIR, chaque centre participant obtient préalablement l'approbation du comité d'éthique de la recherche local.(121, 123) Les règles éthiques gouvernementales et institutionnelles concernant l'utilisation des données de sujets volontaires ont donc été respectées.

4.3. Sélection des variables

De nos jours, tous les domaines de recherche sont constamment confrontés à la production des données à forte dimensionnalité (nombre élevé des variables). Utiliser de telles données sans préalablement les préparer a pour conséquence de rendre les modèles qui en découlent plus complexes, avec un risque élevé du phénomène de surapprentissage et une dégradation de leur performance.(166) En outre, la présence de variables redondantes conduit à la multicolinéarité avec des résultats peu valides et difficilement interprétables.(167) En vue de

réduire le coût d'exécution du processus d'analyse et de faciliter l'interprétation des résultats, nous avons procédé à une présélection des variables à utiliser dans nos analyses.

Tout au long de ce manuscrit, nous parlerons de *variable cible* pour désigner la variable dépendante ou résultat à prédire, et de *prédicteurs* pour désigner les variables indépendantes à utiliser pour prédire la variable cible.

4.4. Préparation des données

La préparation des données est une étape essentielle à la compréhension des caractéristiques des données à utiliser. Une bonne préparation des données limite les erreurs et permet d'obtenir des résultats fiables. La préparation des données fait donc référence aux opérations de nettoyage, transformation, recodages etc. réalisés sur les données brutes afin de faciliter leur compréhension, leur meilleure utilisation et une bonne interprétation de résultats.(168, 169)

- Traitement de données manquantes

L'un des défis rencontrés lors de l'analyse rétrospective des données est la présence des données manquantes. Avant de discuter des différentes approches utilisées dans le traitement des données manquantes, nous estimons qu'il est important de commencer par en décrire les causes, surtout si les données manquantes ne le sont pas par le simple hasard. Little et Rubin ont développé une typologie qui classifie les données manquantes en trois catégories, à savoir, les MCAR (*Missing completely at random*) ou données manquantes de façon complètement

aléatoire, MAR (*Missing at random*) ou données manquantes de façon aléatoire, et enfin MNAR (*Missing not at random*) ou données manquantes de façon non aléatoire.(170)

Nous avons considéré que les données sont manquantes de façon complètement aléatoire ou MCAR si la probabilité d'absence de ces données est la même pour toutes les observations du jeu des données ; en d'autres termes, si leur probabilité d'absence ne dépend ni des données observables ni encore moins des paramètres d'intérêt non observables. Les données manquantes ont été qualifiées de MAR ou manquantes de façon aléatoire si leur probabilité d'absence dépend d'une ou de plusieurs autres variables observées. Enfin, les données sont considérées comme MNAR ou manquantes de façon non aléatoire ou encore manquantes par omission prévisible si la probabilité de leur absence dépend de la variable mesurée.(171-173)

Plusieurs méthodes ont été proposées pour traiter les données contenant des valeurs manquantes sur une ou plusieurs variables d'intérêt. Dans ce travail, nous avons émis une hypothèse selon laquelle le mécanisme à la base des données manquantes de notre échantillon est le même, et que ces données sont MCAR ou manquantes complètement au hasard. En effet, nous supposons que la probabilité de l'absence de données sur certaines variables est la même pour toutes les observations, et que cette probabilité ne dépend que des paramètres extérieurs indépendants de ces variables. Nous avons choisi l'imputation multiple comme méthode de traitement de données manquantes. La méthode d'imputation multiple a été initialement proposée par Rubin (174, 175), puis détaillée par Schafer plus tard.(176) Cette technique consiste donc à remplacer chaque valeur manquante avec un ensemble de valeurs plausibles, estimées à partir d'un modèle construit au moyen des

informations disponibles dans le jeu de données. Elle présente donc l'avantage de conserver les rapports qui existent entre les différentes variables, tout en préservant la forme de la distribution. Un autre avantage de cette approche est sa facilité à être appliquée aux données quel que soit le type d'analyses statistiques qui seront utilisées.

4.5. Analyses statistiques

Dans chacun des articles correspondants, nous avons commencé les analyses statistiques par une description de l'échantillon à l'étude. Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type, ou sous forme de médiane si la variable n'est pas normalement distribuée. Les variables catégorielles sont exprimées sous forme de proportion ou de pourcentage. Ensuite une analyse univariée est réalisée pour étudier la relation entre les prédicteurs pris individuellement et la variable dépendante. Enfin, les variables ayant démontré une association significative avec la variable dépendante sont introduites dans les analyses multivariées. Le type d'analyses multivariées réalisé est détaillé dans l'article correspondant.

4.6. Cadre conceptuel

La diversité des facteurs directement ou indirectement liés aux résultats de santé des patients atteints des lésions médullaires d'origine traumatique suggère que les interventions à mener débordent largement le champ des soins de santé. Plusieurs niveaux d'intervention sont concernés, avec implication de plusieurs acteurs. Le cadre conceptuel ci-dessous présente donc un agencement des différents niveaux, et pour chaque niveau les déterminants reliés au

devenir des blessés médullaires. En nous inspirant du modèle des déterminants de la santé, nous regroupons les facteurs qui influencent le résultat de santé des blessés médullaires en 5 niveaux :

1. Facteurs liés au patient :
 - a. Caractéristiques sociodémographiques
 - b. Caractéristiques cliniques et radiologiques de la lésion médullaire
2. Facteurs liés aux circonstances du traumatisme
3. Facteurs liés au traitement
4. Facteurs liés aux systèmes (organisation des soins)
5. Facteurs liés au contexte global/structurel

Les facteurs liés au patient

- a. Caractéristiques sociodémographiques
 - *Âge*. Parmi les caractéristiques individuelles, l'âge du patient a été identifié dans plusieurs études comme un déterminant majeur du résultat de santé à long-terme chez les blessés médullaires. Le jeune âge a été associé de façon significative au meilleur résultat en termes de récupération neurologique et fonctionnelle comparativement à l'âge avancé. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la limite d'âge considérée comme favorable aux meilleurs résultats chroniques après une LTME. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une incidence plus élevée de comorbidités, d'arthrose cervicale et d'ischémie médullaire consécutive à des modifications athéromateuses. Tout ceci peut influencer négativement la

récupération neurologique après un traumatisme médullaire. Au cours des dernières années, on assiste à une augmentation de l'âge des blessés médullaires et une évolution des causes des LTME. Les lésions traumatiques provenant des accidents de circulation diminuent, au profit des lésions par chute de faible hauteur, généralement observée chez les personnes âgées.

- *Niveau de scolarité.* Le plus haut niveau de scolarité atteint par la personne aurait également un effet indirect sur son devenir à la suite d'une LTME. Cet effet passerait par la littératie, qui détermine les comportements individuels du patient.

b. Caractéristiques cliniques et radiologiques de la lésion médullaire

Les caractéristiques cliniques de la lésion initiale jouent un rôle central dans les résultats à long-terme chez les blessés médullaires. Ces caractéristiques, témoins du degré d'atteinte médullaire, sont déterminées par les normes internationales de classification neurologique des lésions médullaires. Les éléments suivants sont incontournables quand on veut déterminer la gravité de la lésion initiale et son influence sur le résultat à long terme :

- Facteurs cliniques
 - L'échelle de sévérité AIS en 5 catégories (A, B, C, D et E) selon la sévérité de la lésion médullaire.
 - Le score moteur évalué de façon bilatérale sur 10 muscles principaux.
 - Le score sensitif évalué de façon bilatérale sur 28 dermatomes.
 - Le niveau neurologique de la lésion.

- Les facteurs radiologiques quant à eux représentent les différents types des lésions médullaires telles qu'observées après l'imagerie par résonnance magnétique.
- c. Les autres lésions associées à l'atteinte médullaire : fracture et/ou luxation vertébrale, traumatisme cranio cérébral.

Facteurs liés au traitement

Cette catégorie regroupe les facteurs liés à la prise en charge du blessé médullaire depuis le lieu du trauma jusqu'à la réadaptation. Dans ce groupe on retrouve par exemple les facteurs liés à la prise en charge initiale, y compris sur le lieu du trauma (délai entre le trauma et la réanimation, stabilité des signes vitaux, stabilisation de la colonne lors du transport vers le centre spécialisé etc.), les facteurs liés aux soins de la phase aiguë (le délai chirurgical) et les facteurs liés aux soins de la phase de réadaptation (type, durée et intensité de la réadaptation).(64, 76, 177)

Facteurs liés aux systèmes (organisation des soins et politiques de prévention)

Un autre champ important des facteurs qui influencent le résultat de santé après une LTME couvre les principaux systèmes découlant du cadre politique, comme le système de santé et de services sociaux et l'aménagement du territoire. Les systèmes agissent à travers les différentes organisations qui peuvent être de niveau national, régional ou local. Cependant, les lois qui les régissent sont définies au niveau central. L'organisation du système de santé vise à assurer la qualité, l'accessibilité et la continuité des soins de santé. Les facteurs liés à

l'organisation du système de santé pourraient jouer un rôle important dans les résultats à long terme.

-Facteurs liés au système de ramassage et délai de transfert dans un centre spécialisé.

-Politique de prévention des accidents de la route et des chutes.

Facteurs liés au contexte global

Le dernier champ des facteurs qui influencent le résultat après LTME est représenté par les éléments macroscopiques qui modulent la vie des citoyens dans le pays. Ces éléments peuvent contribuer au bien-être général ou présenter des effets nuisibles pour les individus. Ils ont donc des effets indirects sur les résultats après une LTME en influençant les autres facteurs susmentionnés. Il s'agit par exemple du contexte politique et législatif, le contexte économique, le contexte scientifique et technologique.

Il est à noter que tous les facteurs susmentionnés n'exercent pas la même influence sur les résultats à atteindre après une LTME. En outre, ces facteurs n'agissent pas de façon isolée ; il existe des interrelations entre les différents champs ci-dessus, ce qui nécessite des actions intersectorielles pour améliorer les résultats après une LTME.

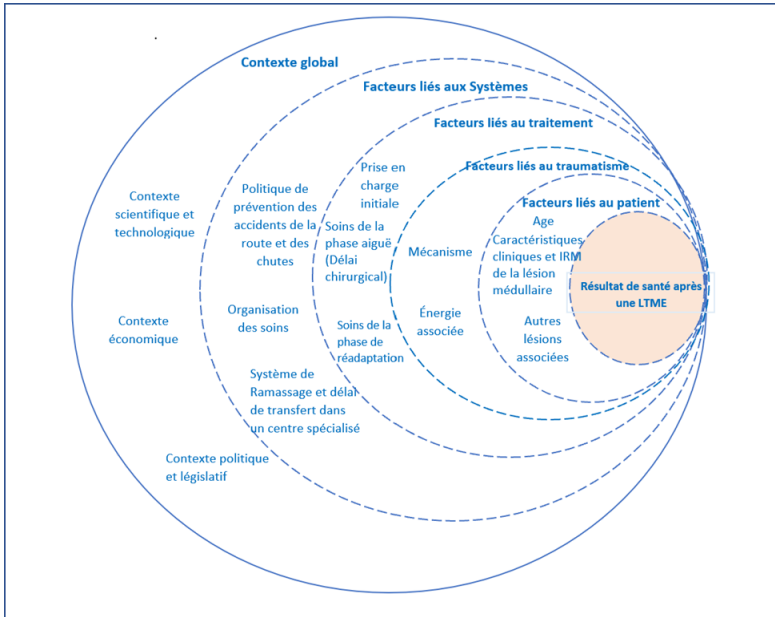


Figure 3. Cadre conceptuel des différents facteurs qui influencent le résultat de santé chez les blessés médullaires

Chapitre 5 – Prédicteurs aigus des résultats neurologiques chroniques après une lésion médullaire traumatique

Cette section provient de l'article suivant :

Mputu Mputu P, Beauséjour M, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. **Early Predictors of Neurological Outcomes After Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Proposal of a Conceptual Framework.** Am J Phys Med Rehabil. 2021;100(7):700-711. (178)

5.1. Abstract

Background: Neurological outcomes after traumatic spinal cord injury are variable and depend on patient-, trauma-, and treatment-related factors as well as on spinal cord injury characteristics, imaging, and biomarkers.

Objective: The aims of the study were to identify and classify the early predictors of neurological outcomes after traumatic spinal cord injury.

Data Sources: The Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Central Database were searched using medical subject headings. The search was extended to the reference lists of identified studies.

Study Eligibility Criteria: The study eligibility criteria were assessment of neurological outcomes as primary or secondary outcome, predictors collected during the acute phase after traumatic spinal cord injury, and multivariate design.

Participants: The participants were adult patients with traumatic spinal cord injury followed at

least 3 mos after injury.

Study Appraisal and Synthesis Methods: The quality of studies was assessed by two independent reviewers using the Study Quality Assessment Tools for Observational Cohort and Cross-sectional Studies. The studies' narrative synthesis relied on a classification of the predictors according to quantity, quality, and consistency of the evidence. Results were summarized in a conceptual framework.

Results: Forty-nine articles were included. The initial severity of traumatic spinal cord injury (American Spinal Injury Association Impairment Scale, motor score, and neurological level of injury) was the strongest predictor of neurological outcomes: patients with more severe injury at admission presented poor neurological outcomes. Intramedullary magnetic resonance imaging signal abnormalities were also associated with neurological outcomes, as the presence of intramedullary hemorrhage was a factor of poor prognosis. Other largely studied predictors, such as age and surgical timing, showed some inconsistency in results depending on cutoffs. Younger age and early surgery were generally associated with good outcomes. Although widely studied, other factors, such as vertebral and associated injuries, failed to show association with outcomes. Cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers, as emerging factors, were significantly associated with outcomes.

Conclusions: This study provides a comprehensive review of predictors of neurological outcomes after traumatic spinal cord injury. It also highlights the heterogeneity of outcomes used by studies to assess neurological recovery. The proposed conceptual framework classifies predictors and illustrates their relationships with outcomes.

Key Words: Spinal Cord Injury, Prognosis, Neurological Outcomes, Predictors

5.2. Introduction

Traumatic spinal cord injury (tSCI) is associated with physical, psychological, social, and financial impacts, resulting in lifelong disability. (1) Neurological outcomes are variable and depend on several factors. (2) Prediction of long-term outcomes is essential to design a personalized medical and rehabilitation care plan and provide better counseling to patients and families; therefore, identifying factors that influence neurological outcomes is required to build useful prediction models.

Previous systematic reviews have identified some predictors of long-term outcomes (2–4), but they did not examine the effect of predictors recently studied, such as the surgical timing, magnetic resonance imaging (MRI) parameters, and biochemical markers. Consequently, these factors' relevance for predicting neurological recovery over previously reported predictors, such as the severity of the initial neurological injury, remains unclear. Previous systematic reviews also failed to provide an in-depth analysis of the strength of association between predictors and neurological outcomes from multivariate models and the consistency of effects between studies. (2–4)

Because the literature on the study of outcome predictors after tSCI is rapidly evolving, it also becomes essential to establish a framework for classifying existing predictors of neurological recovery while determining their relative importance and interrelation. Unfortunately, previously published systematic reviews (2–4) did not propose a framework to conceptualize and integrate the various outcome predictors reported in the literature.

Therefore, this review identified predictors of neurological outcomes and proposed a conceptual framework to illustrate the interrelations and organization between predictors and neurological recovery. It also featured the reporting of the included studies according to the specific neurological outcome, in accordance with the heterogeneity in the outcomes used by authors to quantify neurological recovery. Predictors were classified according to the consistency of their effects and the quality assessment of studies where they appeared.

5.3. Methods

This review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/PHM/B212>), around the following key question: what are the early predictors of the neurological outcomes after tSCI?

5.3.1. Literature search

We performed a search in the electronic databases Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane database using the following query:

1. Spin* adj3 (injur* OR fractur* OR dislocation) OR Traumatic myelopathy OR Parapl* OR Tetrapl* OR Quadripl* OR Cervical vertebrae injur* OR Lumbar vertebrae injur* OR Thoracic vertebrae injur*.

2. Neurologic* adj3 (outcom* OR recovery) OR ASIA motor score OR AIS grade.

3. Prognos* OR Predict* OR Regression OR Multivar*.

4. 1 AND 2 AND 3.

The literature search was conducted in June 2019 and updated in September 2019. The reference lists of all articles were also reviewed for additional relevant articles.

5.3.2. Eligibility criteria

The full list of inclusion and exclusion criteria is presented in the Supplemental Digital Content Table 1 (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/PHM/B213>). The inclusion criteria are summarized as follows: (1) article is written in English, (2) study includes individuals 16 yrs or older, (3) neurological outcome is identified as the primary or secondary outcome and is assessed at least 3 months after tSCI, (4) predictors are collected during the acute phase after the tSCI (acute hospitalization), and (5) multivariable analyses performed to account for the effect of covariables or multiple candidate predictors. Neurological outcomes were also required to be assessed using a standardized method: the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, the Frankel classification, or the Neurological Recovery Index. (5) Articles focusing entirely on tSCI resulting from penetrating injuries were excluded because the management and outcomes for this population are different from those of patients with tSCI from blunt trauma.

PMM conducted the literature search with a librarian's support, selected abstracts, and eliminated duplicates and nonrelevant articles. PMM and J-MM-T reviewed full-length articles to confirm selection.

5.3.3. Quality appraisal

Eligible articles' quality was assessed using an adapted version of the Study Quality Assessment Tools for Observational Cohort and Cross-sectional Studies (Supplemental Digital Content

Table 2, Supplemental Digital Content 3, [http:// links.lww.com/PHM/B214](http://links.lww.com/PHM/B214)).(6) Two reviewers pretested this tool on three articles to ensure the same understanding and interpretation of criteria before using it. This tool contains 14 questions designed to help reviewers evaluate the internal validity of studies and the potential risk of bias. For question 7 regarding the time frame for assessing outcomes, a minimum follow-up of 3 mos was set because it corresponds to a time frame by which most patients will have been discharged from acute care.

Quality assessment of included articles was performed independently by two reviewers (PMM and AR-D), and a third reviewer (J-MM-T) resolved discrepancies. Considering the key concepts underlying each question in the appraisal tool, and for any question where they checked “no,” the reviewers had to determine the risk of bias (selection, information, measurement, or confounding) in the study design or conduct. They also determined whether the risk of bias was high, moderate, or low, reflecting poor, fair, or good study quality, respectively. The level of evidence for each article was assessed according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine recommendations modified by Wright et al. (7) However, no study was excluded based on the quality criteria.

5.3.4. Data collection and analysis

PMM and MB extracted data, and J-MM-T resolved discrepancies. Collected data included the first author, publication year, design, population, outcomes, predictors, follow-up, and results. Predictors significantly associated with the neurological outcomes and their strength of association (odds ratio or β coefficient) were reported when available. The effects of predictors (adjusted for confounders) were reported as found in the original articles. Predictors were

classified into four categories according to a proposed taxonomy adapted from Ebell's "Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)" (8) and based on three criteria identified by the Agency for Healthcare Research and Quality: quality, quantity, and consistency. The body of evidence related to each predictor reported in multivariable studies was characterized by the number of the articles in which the predictor was studied, the statistical significance of the results, and the consistency between studies of the observed effect.

Thus, we have distinguished the following categories:

- *Category A (high evidence): Consistent quality evidence of a significant effect of the predictor on the outcome.* A significant effect of category A predictors on neurological outcomes has been reported in multiple (>5) good-quality studies, and the effect was consistent (>75%) among studies (similar conclusions).
- *Category B (moderate evidence): Widely studied predictor, but inconsistent or heterogeneous effect on the outcome.* A significant effect of category B predictors on neurological outcomes has been reported in multiple fair or good-quality studies, but there is considerable variation in the findings among studies and lack of coherence.
- *Category C (low evidence): Infrequently studied predictor, with a potential effect on the outcome.* A significant effect of category C predictors on neurological outcomes has been reported only in a limited number of studies (<5).

- *Category D (no evidence): Factors with unclear or nonsignificant effect on the outcome.*

No significant effect of category D predictors on neurological outcomes has been reported among included studies.

5.4. Results

From the 1437 identified citations, 1201 were excluded after abstract screening and duplicates removal (Fig. 1). Of the 236 full-text articles reviewed, 187 were excluded according to the inclusion/exclusion criteria and 49 articles were included. There were 21 prospective, 1 ambispective, and 27 retrospective studies. The level of evidence was I for 17 studies and II for the remaining 32 studies. Thirty-eight studies were rated as good (least risk of bias), and 11 were rated as fair (susceptible to some bias but insufficient to invalidate the results). The interrater agreement on the quality assessment was high (κ coefficient = 0.78).

The sample size of individual studies ranged from 22 to 888 patients. The American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale (AIS) and ASIA motor score (AMS) were the most reported neurological outcomes. Instead of using the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, three studies reported the Frankel grade (9–11) and one study reported the Neurological Recovery Index.⁵ Table 1 summarizes the outcomes and predictors reported by each study and the significant associations observed in the multivariable analyses. Detailed information on the included studies can be found in the Supplemental Digital Content Table 3 (Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/PHM/B215>).

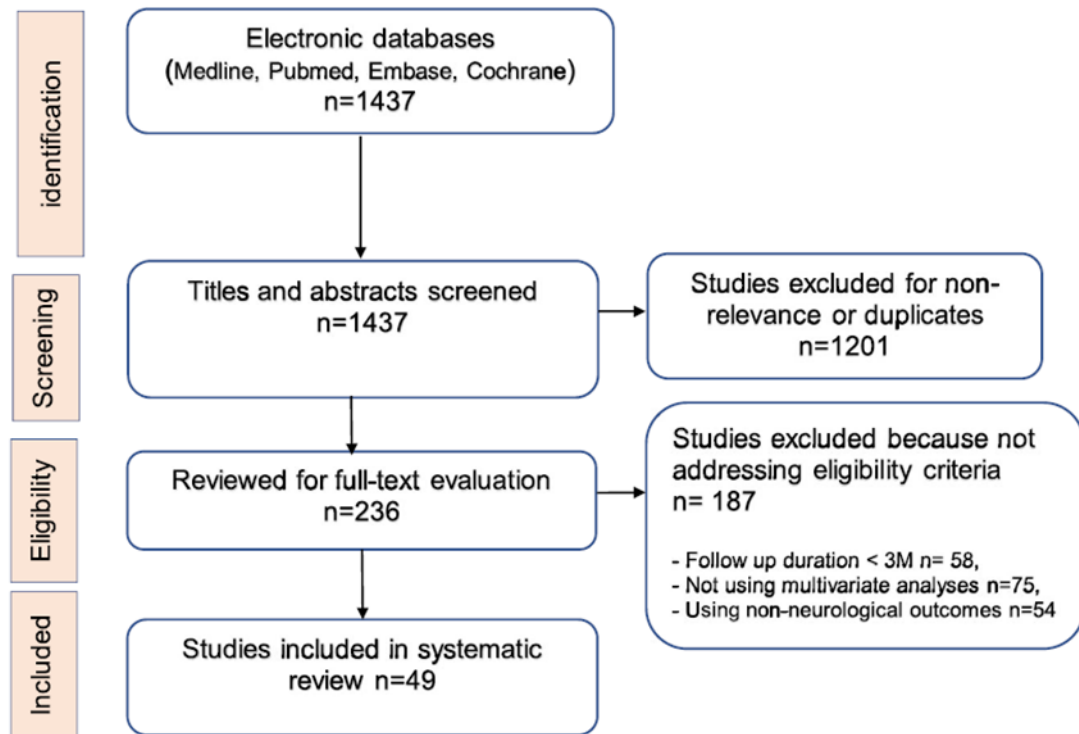


Figure .1. Search strategy diagram.

Five types of predictors were reported (Table 1).

1. *Patient-related factors*: age, sex, ethnicity/race, level of education, comorbidities, and blood alcohol concentration.
2. *Trauma-related factors*: mechanism of injury, energy, associated injuries, spine injury pattern, and level of consciousness.
3. *SCI characteristics*: AIS grade, AMS, ASIA sensory score (ASS), anal sensation, neurological level of injury (NLI), associated spinal cord syndrome, and spasticity.
4. *Biomarkers*

- a. Neuroimaging parameters: spinal cord compression, spinal canal compromise, neural axis level of injury, abnormal MRI signal including cord swelling, edema and hemorrhage, preexisting spondylosis, and spinal stenosis.
 - b. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers: inflammatory and structural markers, and other biochemical factors such as albumin.
5. *Treatment-related factors*: management (surgical vs. non-surgical), surgical timing, surgical approach, and steroid administration.

Predictors were classified as follows (Table 2):

Category A (High Evidence): Consistent Quality Evidence of a Significant Effect of the Predictor on the Outcome

- *Initial AIS or Frankel grade*: The initial injury severity was assessed using the AIS or Frankel grade. The initial AIS grade was the main predictor of the follow-up AIS grade (12–14) and change in AMS.(14–18) Similarly, the initial Frankel grade was the main predictor of the follow-up Frankel grade.(9–11) In general, the improvement in AIS grade and AMS varied according to the initial severity grade, as individuals with initial motor-complete injury presented worse neurological outcomes at follow-up compared with those with motor-incomplete injury.(12,16)
- *Initial AMS*: Individuals with a higher AMS at admission were more likely to improved neurological outcomes at follow-up. (16,19–27) However, Kingwell et al. (28) found that

increased initial AMS was associated with decreased AMS improvement at follow-up, most likely reflecting a ceiling effect for the AMS. Some authors suggested that using ASIA motor subscores for upper and lower limbs could better predict outcomes than using the total AMS. (29)

- *Initial NLI*: The initial NLI was a significant predictor of neurological outcomes. (5,15,17,30–35) Harrop et al. (34) reported that high thoracic tSCI was less likely to improve one ASIA level than thoracolumbar tSCI. Dvorak et al. (15) showed that the AMS in cervical tSCI was more likely to improve than thoracic and thoracolumbar tSCI. Failli et al. (30) found that lumbar injuries presented the highest rate of AIS upward conversion, followed by high cervical, low cervical, and thoracic injuries. The high recovery rate for lumbar injuries— even with a complete injury—is probably due to the higher proportion of lower motor neurons in the lumbar region. (34) However, Fisher et al. (36) observed that in complete cervical tSCI, improvement in AMS was not associated with the NLI (C0–C4 vs. C5 vs. C6–C7).

Some studies suggest that the initial AIS grade interacts with the NLI to influence the AMS improvement. Coleman and Geisler (37) reported that individuals with complete cervical tSCI had improved neurological recovery compared with complete thoracic tSCI but did not observe the same trend when comparing incomplete SCI. (37) The typically poor neurological recovery observed in complete thoracic SCI is likely due to the very high-energy trauma usually associated with complete thoracic tSCI leading to severe neural tissue destruction.

- *Intramedullary MRI signal abnormalities*: Intramedullary signal abnormalities associated with the neurological outcomes include spinal cord swelling, edema, and hemorrhage. (11,14,22,38–40)

All included studies were performed on cohorts of patients with cervical tSCI. Miyanji et al. (22) reported that the best model for predicting the follow-up AMS adjusted for the baseline AMS included only intramedullary hemorrhage and cord swelling. In their retrospective study on patients with cervical tSCI, Selden et al. (11) also showed that intramedullary hemorrhage was associated with poor neurological recovery. Similarly, Martineau et al. (14) reported that intramedullary hemorrhage and increased lesion length (maximum craniocaudal length of signal abnormality) were associated with poor neurological recovery. However, they also highlighted the limited gain from using MRI parameters for predicting the neurological outcomes when the initial neurological status is known. This assertion is in accordance with other authors, insisting that the initial neurological deficit remained the single most important predictor of neurological recovery. (11)

Table 1. Classification of significant (bold character) and non-significant (non-bold character) predictors of long-term neurological outcomes

Outcomes	AMS	AIS grade	Frankel grade,	ASS	Neurologic Recovery Index	NLI
Patient-related factors						
Age	24, 25 , 19 , 20 , 21 , 41 , 16 , 23 , 26, 15, 30 , 32, 33 , 36, 42 , 53 , 59,	12,13, 21 , 23 , 30 , 31, 34, 35, 47, 48 , 52 , 59,	10	19, 20 , 32, 33 ,		
Sex	25, 20 , 23, 30, 32, 33, 36, 42, 59,	12, 30, 34, 47, 52, 59	10,	20 [¥] , 32, 33,		
Ethnicity/ Race	30, 32, 33, 42,	30,		32, 33,		
Level of education	15 ,					
Comorbidities	15, 53,	13, 48,				
Blood Alcohol concentration (BAC)	33,			33,		
SCI characteristics						
AIS grade	16 , 17 , 18 , 23 , 26 , 30 , 32 , 33 , 50 , 53 ,	12 , 13 , 14 , 21 , 23 , 30 , 31 , 39 , 46 , 47 , 48 , 52 ,		32 , 33,	5 ,	

Frankel grade			9, 10, 11			
ASIA motor score	24, 25, 20, 21, 22, 14, 15, 16, 19, 28,			19, 20		
ASIA sensory score				20,		
Neurologic level of injury	17, 26, 30, 36, 32, 33, 53,	30, 34, 31, 35		32, 33,		
Brown-Sequard syndrome	15, 42,					
Anal sensation: initially present	28,					
Spasticity	15,					
Biomarkers						
<i>Serum and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers</i>						
Inflammatory biomarkers: e.g., IL-6, IL-8, MCP-1,	56, 57, 58,	38, 56				
CSF structural biomarker: Tau, GFAP, S100 β ,	38, 58, 57					
Albumin concentration	23,	23,				
<i>Neuroimaging biomarkers</i>						
Neural Axis Level of Injury	28,				5,	
Maximum canal compromise (MCC)	14, 19, 21, 22, 24,	46, 14, 35				
Spinal stenosis	24,					
Length of parenchymal damage on MRI (mm)	24,	38, 14, 35	11,			
Maximum spinal cord compression (MSCC)	24, 22, 54,	40, 35,	11			

Abnormal MRI signal including spinal cord swelling, oedema and haemorrhage	14, 19,21, 22	38, 14, 39, 40, 35	11,			
Presence of spondylosis	15, 19,					
Ossification of the posterior longitudinal ligament	19,					
Myelogram result				20,		
Trauma-related factors						
Associated injuries (including injury severity score)	26*, 54		10		5	
Mechanism of injury (fall, motor vehicle crash, sports, other)	24, 32, 33, 42,	35,	10,	32,		
Level of energy (Low vs. High)	15, 36,					
Presence of spinal fracture	15, 36, 42,					
Presence of facet dislocation	18, 26,	39, 35,				
C7 involvement	54,					
Vertebral body involvement	54,					
Degree of consciousness	20, 32, 33,			32		
Treatment-related factors						
Type of management (surgical vs. non-surgical)	15, 36, 53, 54	30,				
Timeframe between trauma and surgery	16, 17, 24, 25, 41, 15**, 28, 42, 43, 50,	12, 13, 35, 44, 46, 45, 47, 48, 49, 51, 52,	9,			
Surgical approach	24, 41	49,				
Steroid administration	20, 42, 50,	51,		20[¥],		

Occurrence of infection during acute care (Pneumonia, postoperative infection)	30,	30,				
--	------------	------------	--	--	--	--

Each number corresponds to that in the references list. The number indicates the article that included the mentioned predictor and the corresponding neurological outcome. Bold number means that the variable was a significant predictor of the outcome after adjusting for covariates.

AMS: ASIA motor score; ASS: ASIA sensory score.

AIS: American Spinal Injury Association Impairment Scale.

NLI: neurological level of injury

* Statically significant only in AIS A patients,

** Statically significant only in AIS B, C, and D patients.

¥ the variable had shown a significant effect on the final sensory score in patients with incomplete injury.

Category B (Moderate Evidence): Widely Studied Predictor, But Inconsistent or Heterogeneous Effect on the Outcome

- *Age:* Several studies examined the influence of age on neurological outcomes after tSCI, and results were markedly inconsistent. In most studies, age was a significant predictor of improvement in AMS (16,19,20,25,41,42) and AIS grade. (13,21,23,30)

Duh et al. (16) noted increased motor recovery in individuals younger than 25 yrs. Conversely, for example, Bracken et al. (20) observed that older age was associated with excellent follow-up AMS, and Furlan et al. (33) found that individuals 65 yrs or older presented improved motor recovery. Almost half of the studies, including age as a predictor, did not show a significant effect of this factor on outcomes.

- *Surgical timing:* A significant association between early surgery and improved neurological recovery was observed in multiple studies, (9,13,15–17,43–50) whereas other studies failed to show such an association. (12,24,25,28,35,41,42,51,52) Most of the studies that showed a significant association between surgical timing and outcomes were prospective (8/13) and good-quality studies (11/13), whereas among those that did not show a significant association, most were retrospective (6/9) and rated fair-quality studies (5/9). Noteworthy, different thresholds ranging from 4 hrs to 1 wk after injury have been used for defining early surgery, but 24 hrs was the most commonly proposed threshold. After adjusting for baseline neurological status and steroid administration, Fehlings et al. (44) showed that individuals with cervical tSCI undergoing early surgery within 24 hrs were 2.8 times more likely to recover at least two AIS grades. Newton et al. (9) reported improved recovery in Frankel

grade with surgery performed within 4 hrs after cervical dislocation. Lenehan et al. (43) found that surgical decompression within 24 hrs of the tSCI was more likely to improve the AMS and AIS grade in patients with central cord syndrome without cervical spine instability. Wilson et al. (17) also observed a significant improvement in AMS among individuals undergoing surgery within 24 hrs for any NLI.

Dvorak et al. (15) did not observe any significant effect of surgical timing on motor recovery in a study including 888 tSCI patients of any AIS grade and NLI when surgical timing was analyzed as a continuous variable or dichotomized based on a threshold of either 24 or 48 hrs after injury. However, they found that early surgery within 24 hrs improved motor recovery in grouped AIS grades B, C, and D patients, but not in those with AIS grade A.

Although there is still no consensus on the optimal timing for surgery, early surgery was significantly associated with better neurological outcomes in some studies, whereas others have failed to show a significant association. Duh et al. (16) highlight this controversy, suggesting that early surgery within 25 hrs of the tSCI or late surgery more than 200 hrs after the tSCI may be associated with improved neurological recovery in AMS.

Some authors suggest that surgical management is not an independent predictor of neurological outcomes. (4,26,30,36,53,54) In most studies, surgery was performed on individuals with unstable spine injuries and on those who failed to improve neurologically without surgery. There is no randomized study comparing surgical to nonsurgical management after tSCI. The surgical approach (anterior vs. posterior) was not predictive of neurological outcomes, as shown by Aarabi et al. (24) and Chen et al. (41)

- *Spine injury pattern:* Pollard et al. (42) and Fisher et al. (36) did not find any association between the type of spine fracture and neurological outcomes. Dvorak et al. (26) confirmed this finding in a study focusing on individuals with central cord syndrome. In contrast, Wilson et al. (18) found that individuals presenting with facet dislocation were more likely to present poor motor recovery. Analyzing the data from an observational Canadian Cohort Study, Dvorak et al. (15) also showed that anterior column compression or burst fracture had a better prognosis than dislocations or distraction/shear type injuries. Dislocations and shear injuries are associated with high-energy mechanisms, leading to more severe tSCI and, ultimately, a poor outcome. (18)

- *Maximum spinal cord compression (MSCC) and maximum canal compromise (MCC):* Miyanji et al. (22) did not find any significant association between follow-up AMS and MSCC (or MCC) after adjusting for baseline AMS. Similarly, Skeers et al. (35) failed to observe a significant association between neurological outcomes and MSCC/MCC in their multivariable analysis. In contrast, Aarabi et al. (24) observed improved follow-up AMS with increased MCC in a cohort of tSCI patients with central cord syndrome and preexisting cervical spinal stenosis.

- *Associated injuries:* Associated injuries were most often reported through the Injury Severity Score (ISS), an anatomical scoring system providing an overall score for individuals with multiple injuries. Dvorak et al. (15) showed that lower ISS (decreased associated injuries) resulted in improved AMS for complete tSCI, but not for incomplete tSCI. An

association between lower ISS and improved neurological outcome was also reported by Pull ter Gunne et al. (54) and Tator et al. (5)

In contrast, Papadopoulos et al. (10) did not find a significant association between the initial ISS and the Frankel grade at follow-up. Concomitant extraspinal injuries may also be associated with the neurological outcomes after tSCI, (55) although ISS was not a predictor of neurological outcomes in that same study.

Category C (Low Evidence): Infrequently Studied Predictor, But Significant Effect on the Outcome

- *Serum and CSF biomarkers:* We have identified five articles studying the association between serum/CSF biomarkers and final AIS grade or AMS. In a prospective observational study, Kwon et al. (56) observed in AIS grade A patients that improvement in the AMS was strongly correlated with early postinjury levels of CSF biomarkers such as interleukin (IL)-6, IL-8, monocyte chemotactic protein 1, tau, S100b, and glial fibrillary acidic protein while reaching AIS grade B or C at follow-up was correlated with IL-6 and S100b. Further findings of that study (Dalkilic et al.) (38) led to the proposal of an “inflammatory biomarker index” (based on the levels of IL-6, IL-8, and monocyte chemotactic protein 1) that showed a 91.2% accuracy at predicting AIS conversion. Furthermore, in a targeted proteomics analysis of CSF samples, Streijger et al. (57) identified 46 proteins significantly correlated to AMS improvement 6 mos after the tSCI, including triosephosphate isomerase, c-enolase, galectin, and coagulation factor XII. In a retrospective analysis of the Sygen clinical trial data, Tong et al. (23) found a significant association between baseline serum albumin

level and neurological outcomes. However, de Mello Rieder et al. (58) did not find any correlation between serum biomarkers (NSE, S100 β) and neurologic recovery.

- *Light touch and pinprick ASS*: Only one study reported an association between the initial light touch ASS and the final ASS. (20)
- *Type of SCI syndrome*: Pollard et al. (42) noted that central cord and Brown-Sequard syndromes were significantly associated with higher AMS than anterior cord syndrome. Furthermore, Dvorak et al. (26) did not observe a different neurological outcome in the subset of patients presenting a Brown-Sequard pattern of neurologic injury after a traumatic central cord syndrome.
- *Acute infections*: Failli et al. (30) addressed the impact of pneumonia and postoperative wound infections on the AIS grade conversion and AMS gain in a multivariable design. They reported that patients with pneumonia and/or postoperative wound infections had significantly fewer 1-yr upward AIS conversions (AIS A: 17.2% vs. 23.9%, P = 0.03; AIS B: 57.1% vs. 74.7%, P = 0.009) and lower median AMS gains (AIS A: 8 vs. 10, P = 0.01; AIS B: 19.5 vs. 42, P = 0.03) than those without infections. There was no significant difference in neurological recovery, whether the infection occurred early (during the acute care) or late (during inpatient functional rehabilitation).
- *Other factors*: other factors such as the level of education, the initial level of consciousness, and energy associated with the injury were infrequently studied but were associated with the neurological outcomes. (20,26,36)

-

Table 2. Classification of predictors of neurological outcomes after SCI

Category A: Consistent, quality evidence of the significant effect of the predictor on neurological outcome.

Initial AIS or Frankel grade
ASIA motor score
Neurologic level of injury
Intramedullary MRI signal abnormalities

Category B: Widely studied, but inconsistent, significant effect of the predictor on neurological outcome.

Age
Time from trauma to surgery
Spine injury pattern (Facet dislocation, C7 involvement, vertebral body involvement)
Maximum spinal cord compression and maximum canal compromise
Associated injuries

Category C: Other factors with a significant effect on neurological outcome but infrequently studied.

Serum and Cerebrospinal fluid biomarkers
ASIA sensory scores
Type of SCI syndrome (Central cord and Brown–Sequard syndromes)
Acute infections (Pneumonia/Postoperative wound infection)
Level of education
Initial level of consciousness
Energy associated with injury

Category D: Factors with unclear or non-significant effect on neurological outcome.

Sex
Steroid administration
Mechanism of injury
Blood alcohol concentration
Race
Comorbidities
Ossification of the posterior longitudinal ligament

Category D (No Evidence): Factors With Unclear or Nonsignificant Effect on the Outcome

- *Sex*: Sex was not associated with AMS, Frankel, or AIS grade. (10,30,42,59) Anderson et al. (25) found a marginal association between sex and AMS, but they stated that their conclusion was limited by including only 18 female individuals in their sample. Bracken et al. (20) observed improved AMS but lower recovery in light touch sensory in females when analyzing a subset of patients with incomplete tSCI.
- *Steroid administration*: We included four studies assessing the effect of methylprednisolone on neurological outcomes. Two studies analyzed data from the National Acute Spinal Cord Injury Study, (20,42) one study used data from the North American Clinical Trials Network,50 and another study was based on the experience from a single hospital. (51) Overall, methylprednisolone did not influence the AIS grade conversion nor improvement of AMS. Using the National Acute Spinal Cord Injury Study database, Bracken et al. (20) observed a modest improvement in light touch sensation 1 yr after injury for a subgroup of patients with incomplete injury receiving a high-dose

steroid protocol. However, there was no significant association for other time points or when accounting for covariables.

- *Other factors:* factors such as the mechanism of injury,³⁶ blood alcohol concentration, (60) race, (30,32–34,42) comorbidities, (13,36,53,57) and ossification of the posterior longitudinal ligament^{1(9,26)} were not significantly associated with the neurological outcomes.

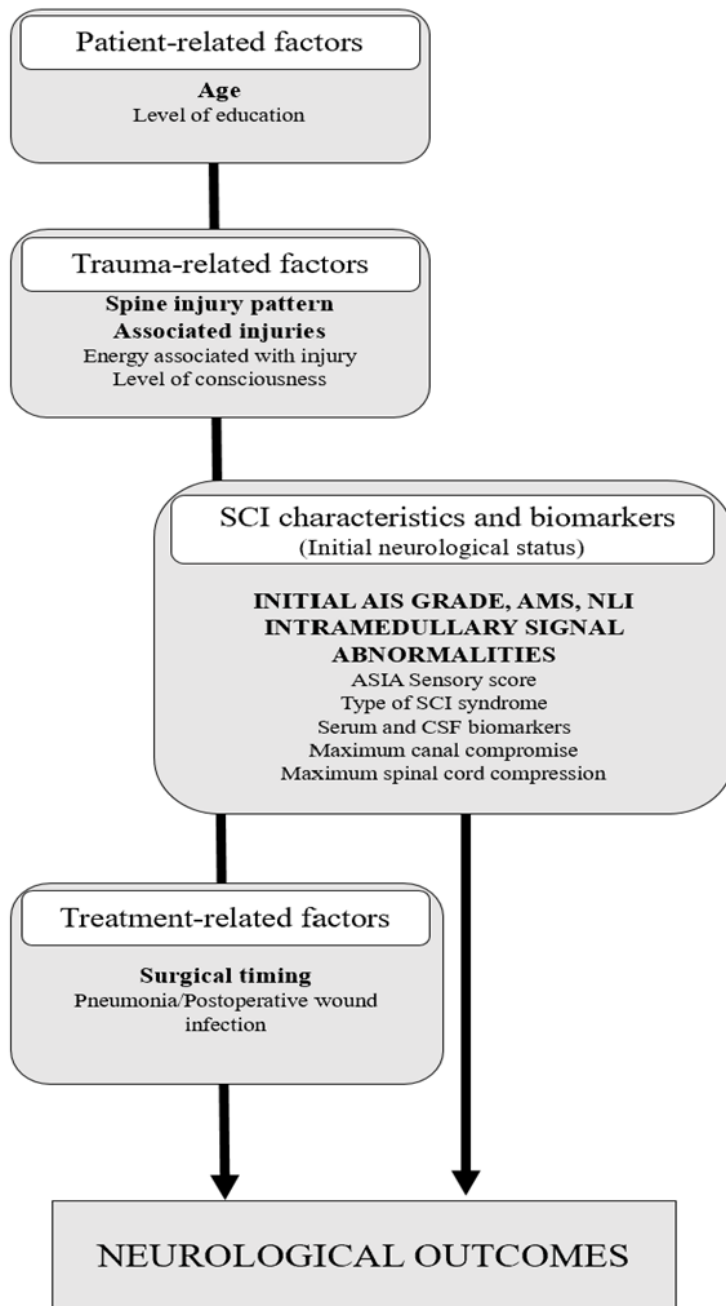


Figure 2. Conceptual Framework. The conceptual framework illustrates the predictors of neurological outcomes. Within each group, predictors were classified as follow: Uppercase and bold text: category A predictor. Lowercase and bold text: category B predictors. Lowercase and nonbold text: category C predictors.

5.5. Discussion

This systematic review provides a comprehensive synthesis of research on predictors of neurological outcomes after tSCI, including emerging predictors such as CSF biomarkers. It also associates relevant predictors to the specific neurological outcome (AIS grade, Frankel grade, NLI, AMS, ASS, Neurological Recovery Index), accounting for the heterogeneity in the outcomes used by authors to quantify the neurological recovery in the tSCI population. One of the main features of this review is the implementation of the methodology proposed by Ebell et al. (8) to rate the body of evidence related to the various predictors into four categories. Accounting for the number and quality of studies, in addition to the consistency of the effect in characterizing the predictors, is a significant addition over previous systematic reviews on tSCI. (2–4) Classification of the predictors, according to the proposed taxonomy, advanced the understanding of the factors in an organized and coherent framework (Fig. 2). Using such a methodology to report the results is also crucial because our findings and those of other authors (4) demonstrate that the overall quality of the studies is moderate.

Category A Predictors

The most important predictors of the neurological recovery (category A predictors) are the clinical descriptors of the neurological injury's initial severity: AIS and Frankel grade, AMS, and NLI. The presence of an incomplete injury was associated with a better prognosis than a complete injury. Similarly, the follow-up AMS was better in patients with higher initial AMS. This review also found that patients with lumbar injuries had a better prognosis than those

with cervical, thoracic, and thoracolumbar injuries. These findings are in accordance with previous reviews. (2–4)

Interestingly, intramedullary MRI signal abnormalities are also a significant predictor of neurological outcomes and can be used as a radiological descriptor of the neurological injury's initial severity. Intramedullary MRI signal abnormalities provide limited gain over clinical descriptors of the neurological injury to predict recovery but can be highly valuable in unconscious or unexaminable patients. (1) Advanced MRI sequences such as magnetization transfer and diffusion tensor imaging may also add to MRI's value in predicting neurological outcomes in the future.

The initial AIS grade was the most studied and most consistent predictor of the final AIS grade, AMS, and ASS. Accordingly, in the tSCI literature, the follow-up AIS grade is most often reported based on the initial AIS grade. In their meta-analysis, Khorasanizadeh et al. (4) reported that the AIS/Frankel grade improved in 19% of patients with grade A, 74% with grade B, 87% with grade C, and 47% with grade D. Although Khorasanizadeh et al. (4) stated that the extent of recovery did not change over the years, the AIS grade conversion for complete tSCI (AIS grade A) exceeded 40% in different recent studies. (14,45,46)

The initial AMS and NLI have also been studied thoroughly and are strong predictors of neurological recovery. The NLI was a predictor of the follow-up AIS grade, AMS, and ASS, whereas AMS was a predictor of follow-up AMS and ASS only. Considering the level of injury and AIS grade in combination was also suggested for reaching a stronger predictive value for neurological recovery. (37)

Category B Predictors

The significance of predictors classified in *category B* is limited by the heterogeneity in the study design/methodology used to assess their relevance and/or characteristics of the study cohorts. Consequently, further studies are needed to clarify their significance in neurological recovery. For example, surgical timing remains a subject of debate because there is extensive heterogeneity in authors' methodology, particularly regarding the threshold for defining early surgery. However, a growing body of literature and recent expert consensus suggest that early surgery within 24 hrs of the injury is a viable option for tSCI. (61) Moreover, surgical timing's inconsistent effect raises the need to delineate tailored indications for early surgery as it may be more beneficial in selected subgroups of patients. (15)

Several studies in this review have identified a significant age-related difference in neurological outcomes. Younger patients experienced more AIS conversion and higher AMS gain than older patients, although some inconsistent findings may be related to the typical bimodal age distribution observed for tSCI patients. (62) This bimodal age distribution is also associated with typical injury patterns, as shown by the increased prevalence of central cord syndromes and incomplete injuries in the elderly population. (63) This bimodal distribution can violate the normality assumption for multivariable linear and logistic regressions and lead to inconsistent results. In this situation, transformation algorithms applied to age or stratification can be required. Accordingly, different authors observed improved neurological recovery in different age groups: younger than 25–30 years for some authors (16,64) and 65 years or older for Furlan et al. (33) However, advanced age is associated with structural changes, such as the loss of

spinal motor neurons, the reduction in the number, density, and diameter of myelinated and unmyelinated axons in the spinal cord's ventral horns—that may also adversely affect neurological outcomes. (65,66)

The other two predictors classified in category B (spine injury pattern, associated injuries) actively interact with the initial severity of the tSCI, which might explain their significant association with the final neurological outcomes.

Category C Predictors

Recent studies have shown the potential of CSF biomarkers for predicting neurological outcomes. Unfortunately, only a limited number of studies have been retrieved such that additional work is required to draw definite conclusions on the significance of CSF biomarkers on the neurological outcomes and particularly on the specific set of biomarkers that should be used clinically.

Surprisingly, SCI characteristics other than the initial AIS/ Frankel grade, NLI, and AMS have been infrequently studied. For example, the initial ASS has been reported as a predictor of final ASS in only one study from this review. It can be presumed that the initial ASS is a significant predictor of neurological recovery, but further study is required to determine its

relative importance versus the commonly used measures of the initial neurological injury (AIS, AMS, and NLI). Additional studies are also suggested to confirm the significance of the type

of SCI syndrome on neurological recovery. Similarly, other parameters derived from the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, such as the zone of partial preservation (67) should be investigated in the future.

The lack of association between MSCC/MCC and neurological recovery in some studies may relate to the fact that the degree of spinal cord compression seen on imaging studies underestimates compression during the trauma. Therefore, the severity of spinal cord compression and/or spinal canal compromise might be more predictive of the neurological outcomes for the subset of patients with preexisting cervical spinal stenosis and no overt spinal instability resulting from the trauma. (24)

This review showed that the individuals who develop pneumonia and postoperative wound infections have fewer upward AIS conversions and lower AMS gains than those without infections. However, only one study examined the association between early infections and neurological recovery, raising the need to address this issue further to determine whether infections are mainly influenced by the initial severity of the injury or directly impact neurological recovery. Similarly, other infrequently studied predictors that showed a significant association with neurological outcomes, such as education level, the initial level of consciousness, and energy associated with the injury, also need further investigation.

Category D Predictors

Included studies failed to demonstrate a significant effect of sex, steroid administration, blood alcohol concentration, comorbidities, and ossification of the posterior longitudinal ligament

on neurological recovery. The association with neurological recovery remains unclear for the mechanism of injury. (36) It is possible that classifying the mechanism of injury into broad categories such as motor vehicle accidents, falls, and sports cannot capture the underlying mechanism and biomechanical conditions involved during the trauma and causing the tSCI.

Conceptual Framework

In this review, the results were summarized in a newly proposed conceptual framework that classifies predictors according to their effects and illustrates the relationships between the different predictors and the outcomes. It can be used as a benchmark for developing prediction models of neurological recovery, testing potential outcome predictors of tSCI, and driving future research. The conceptual framework (Fig. 2) illustrates five groups of predictors associated with the neurological outcomes and interacting with each other. The framework also highlights the central role of descriptors of the injury's initial severity (SCI characteristics and biomarkers). Three main observations can be drawn from the framework. First, investigating existing or emerging predictors of neurological recovery should involve multivariable analysis controlling for the baseline neurological status. It should also determine their incremental predictive value beyond the initial severity of the injury. Besides, the strength of the association between predictors and the presence of collinearity should ideally be reported. Second, substantial efforts are still required to identify the optimal set of clinical predictors related to the initial neurological status (grade, NLI, AMS, and/or ASS) that should be systematically included in multivariable models or routinely used by clinicians in their practice. Finally, the framework also highlights the need to investigate further biomarkers

characterizing the initial severity of the tSCI, thereby alleviating the difficulty of performing the physical neurological examination in a traumatic setting when the level of consciousness, pain, and sedation may interfere with a reliable assessment. Accordingly, clinicians need to routinely integrate existing biomarkers of the initial severity of the neurological injury (e.g., signal abnormalities on MRI) for patients for whom the initial physical assessment remains difficult.

Study Limitations

There may be a potential publication bias limiting our conclusions because we only reviewed indexed published articles in the English language, and negative findings (nonsignificant associations) are less likely to be published. Another limitation is the heterogeneity of studies regarding the design, the population characteristics, and the set of predictors included. This heterogeneity precluded the conduction of a meta-analysis. We also noticed that most studies were retrospective and performed on existing data sets, such that sample size estimations and power calculations were lacking. Such methodology decreases the likelihood of identifying significant predictors, particularly for interventional studies. Another recognized limitation is the use of different follow-up durations in the included studies. Although most of the neurological recovery occurs within the first 3–6 mos after injury, (68) neurological improvement may continue to occur beyond a year after the tSCI. All studies had a follow-up of at least 6 mos except one study with a follow-up between 3 and 6 mos. (15) The differences in follow-up duration may have contributed to some studies' inconsistencies, and follow-up for at least 1 yr after the tSCI is recommended for future studies before making definite conclusions. Different outcome measures have been used to study neurological recovery

(Table 1), and this limitation contributes to the heterogeneity among evaluated studies. Therefore, further work is needed to standardize the optimal methodology for studying and reporting the neurological outcomes in the tSCI population.

Furthermore, there is also a lack of standardization among studies in the methodology used to report outcome predictors. In particular, many predictors were dichotomized using different thresholds, making it difficult to compare predictors' significance, such as age and surgical timing. In addition, for outcome prediction models, continuous predictors' dichotomization leads to a substantial loss of information and performance. (69)

Other factors were included in studies not meeting our inclusion criteria. Further studies are needed to assess the prognostic value of potential predictors, such as electrophysiological tests, physiological measures (hypoxemia, blood pressure), and traumatic brain injury. Along the same lines, we focused on early predictors' effects on neurological outcomes, and we did not take into account the influence of other factors such as the type, duration, and intensity of rehabilitation. The rehabilitation information was not reported in all studies, which is another limitation of this review.

5.6. Conclusions

We reviewed several early predictors of neurological outcomes that may be considered in prediction models. The initial AIS grade was the most reported factor associated with neurological outcomes. Some injury characteristics and patient-related factors have been widely studied, whereas others have been studied infrequently. Finally, this review proposed

a conceptual framework to illustrate the interrelations between predictors and highlight the initial injury's central role in long-term outcomes.

Acknowledgments

The authors thank Geneviève LeBlanc, Laura Imperiale, and Cynthia Thompson from the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and Martin Sasseville from Université de Sherbrooke for their help respectively in the design and revision of this study.

References

1. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018. doi:10.1038/nrdp.2017.18
2. Wilson JR, Cadotte DW, Fehlings MG. Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1 Suppl):11-26. doi:10.3171/2012.4.Aospine1245
3. Al-Habib AF, Attabib N, Ball J, Bajammal S, Casha S, Hurlbert RJ. Clinical predictors of recovery after blunt spinal cord trauma: systematic review. *J Neurotrauma*. 2011;28(8):1431-1443. doi:10.1089/neu.2009.1157
4. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019:1-17. doi:10.3171/2018.10.Spine18802

5. Tator CH, Duncan EG, Edmonds VE, Lapczak LI, Andrews DF. Neurological recovery, mortality and length of stay after acute spinal cord injury associated with changes in management. *Paraplegia*. 1995;33(5):254-262. doi:10.1038/sc.1995.58
6. National Institutes of Health (2014). Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Available online at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>
7. Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-a(1):1-3.
8. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-556.
9. Newton D, England M, Doll H, Gardner BP. The case for early treatment of dislocations of the cervical spine with cord involvement sustained playing rugby. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(12):1646-1652. doi:10.1302/0301-620x.93b12.27048
10. Papadopoulos SM, Selden NR, Quint DJ, Patel N, Gillespie B, Grube S. Immediate spinal cord decompression for cervical spinal cord injury: feasibility and outcome. *J Trauma*. 2002;52(2):323-332.
11. Selden NR, Quint DJ, Patel N, d'Arcy HS, Papadopoulos SM. Emergency magnetic resonance imaging of cervical spinal cord injuries: clinical correlation and prognosis. *Neurosurgery*. 1999;44(4):785-792; discussion 792-783. doi:10.1097/00006123-199904000-00057

12. Biglari B, Child C, Yildirim TM, Swing T, Reitzel T, Moghaddam A. Does surgical treatment within 4 hours after trauma have an influence on neurological remission in patients with acute spinal cord injury? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1339-1346. doi:10.2147/TCRM.S108856
13. Dobran M, Iacoangeli M, Nocchi N, et al. Surgical treatment of cervical spine trauma: Our experience and results. *Asian J Neurosurg.* 2015;10(3):207-211. doi:10.4103/1793-5482.161192
14. Martineau J, Goulet J, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. The relevance of MRI for predicting neurological recovery following cervical traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2019. doi:http://dx.doi.org/10.1038/s41393-019-0295-z
15. Dvorak MF, Noonan VK, Fallah N, et al. The influence of time from injury to surgery on motor recovery and length of hospital stay in acute traumatic spinal cord injury: an observational Canadian cohort study. *J Neurotrauma.* 2015;32(9):645-654. doi:10.1089/neu.2014.3632
16. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB, Tator CH, Marshall LF. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery.* 1994;35(2):240-249.
17. Wilson JR, Singh A, Craven C, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal Cord.* 2012;50(11):840-843. doi:10.1038/sc.2012.59
18. Wilson JR, Vaccaro A, Harrop JS, et al. The impact of facet dislocation on clinical outcomes after cervical spinal cord injury: results of a multicenter North American

- prospective cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(2):97-103.
doi:10.1097/BRS.0b013e31826e2b91
19. Ishida Y, Tominaga T. Predictors of neurologic recovery in acute central cervical cord injury with only upper extremity impairment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(15):1652-1658.
 20. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1985;63(5):704-713.
doi:10.3171/jns.1985.63.5.0704
 21. Kwon SY, Shin JJ, Lee JH, Cho WH. Prognostic factors for surgical outcome in spinal cord injury associated with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL). *J Orthop Surg Res*. 2015;10:94-94. doi:10.1186/s13018-015-0235-3
 22. Miyajima F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Acute cervical traumatic spinal cord injury: MR imaging findings correlated with neurologic outcome--prospective study with 100 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):820-827.
doi:10.1148/radiol.2433060583
 23. Tong B, Jutzeler CR, Cragg JJ, et al. Serum Albumin Predicts Long-Term Neurological Outcomes After Acute Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(1):7-17.
doi:10.1177/1545968317746781
 24. Aarabi B, Alexander M, Mirvis SE, et al. Predictors of outcome in acute traumatic central cord syndrome due to spinal stenosis. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(1):122-130.
doi:10.3171/2010.9.SPINE09922

25. Greg Anderson D, Voets C, Ropiak R, et al. analysis of patient variables affecting neurologic outcome after traumatic cervical facet dislocation. *Spine J.* 2004;4(5):506-512. doi:10.1016/j.spinee.2004.03.001
26. Dvorak MF, Fisher CG, Hoekema J, et al. Factors predicting motor recovery and functional outcome after traumatic central cord syndrome: a long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(20):2303-2311.
27. Motiei-Langroudi R, Sadeghian H. Traumatic Spinal Cord Injury: Long-Term Motor, Sensory, and Urinary Outcomes. *Asian Spine J.* 2017;11(3):412-418. doi:10.4184/asj.2017.11.3.412
28. Kingwell SP, Noonan VK, Fisher CG, et al. Relationship of neural axis level of injury to motor recovery and health-related quality of life in patients with a thoracolumbar spinal injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(7):1591-1599. doi:10.2106/JBJS.I.00512
29. Marino RJ, Graves DE. Metric properties of the ASIA motor score: subscales improve correlation with functional activities. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(11):1804-1810.
30. Failli V, Kopp MA, Gericke C, et al. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain.* 2012;135(Pt 11):3238-3250. doi:10.1093/brain/aws267
31. Roach MJ, Chen Y, Kelly ML. Comparing Blunt and Penetrating Trauma in Spinal Cord Injury: Analysis of Long-Term Functional and Neurological Outcomes. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2018;24(2):121-132. doi:10.1310/sci2402-121

32. Furlan JC, Bracken MB, Fehlings MG. Is age a key determinant of mortality and neurological outcome after acute traumatic spinal cord injury? *Neurobiol Aging*. 2010;31(3):434-446. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.003
33. Furlan JC, Fehlings MG. The impact of age on mortality, impairment, and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(10):1707-1717. doi:10.1089/neu.2009-0888
34. Harrop JS, Naroji S, Maltenfort MG, et al. Neurologic improvement after thoracic, thoracolumbar, and lumbar spinal cord (conus medullaris) injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(1):21-25. doi:10.1097/BRS.0b013e3181fd6b36
35. Skeers P, Battistuzzo CR, Clark JM, Bernard S, Freeman BJC, Batchelor PE. Acute Thoracolumbar Spinal Cord Injury: Relationship of Cord Compression to Neurological Outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(4):305-315. doi:10.2106/JBJS.16.00995
36. Fisher CG, Noonan VK, Smith DE, Wing PC, Dvorak MF, Kwon BK. Motor recovery, functional status, and health-related quality of life in patients with complete spinal cord injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(19):2200-2207.
37. Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J*. 2004;4(4):373-378. doi:10.1016/j.spinee.2003.12.006
38. Dalkilic T, Fallah N, Noonan VK, et al. Predicting Injury Severity and Neurological Recovery after Acute Cervical Spinal Cord Injury: A Comparison of Cerebrospinal Fluid and Magnetic Resonance Imaging Biomarkers. *J Neurotrauma*. 2018;35(3):435-445.

39. Martinez-Perez R, Cepeda S, Paredes I, Alen JF, Lagares A. MRI Prognostication Factors in the Setting of Cervical Spinal Cord Injury Secondary to Trauma. *World Neurosurg.* 2017;101:623-632. doi:10.1016/j.wneu.2017.02.034
40. Parashari UC, Khanduri S, Bhadury S, et al. Diagnostic and prognostic role of MRI in spinal trauma, its comparison and correlation with clinical profile and neurological outcome, according to ASIA impairment scale. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2011;2(1):17-26. doi:10.4103/0974-8237.85309
41. Chen L, Yang H, Yang T, Xu Y, Bao Z, Tang T. Effectiveness of surgical treatment for traumatic central cord syndrome. *J Neurosurg Spine.* 2009;10(1):3-8. doi:10.3171/2008.9.SPI0822
42. Pollard ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(1):33-39. doi:10.1097/01.Brs.0000038180.84128.C4
43. Lenehan B, Fisher CG, Vaccaro A, Fehlings M, Aarabi B, Dvorak MF. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(21 Suppl):S180-186. doi:10.1097/BRS.0b013e3181f32a44
44. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One.* 2012;7(2):e32037. doi:10.1371/journal.pone.0032037

45. Grassner L, Wutte C, Klein B, et al. Early Decompression (< 8 h) after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Improves Functional Outcome as Assessed by Spinal Cord Independence Measure after One year. *J Neurotrauma*. 2016;33(18):1658-1666. doi:10.1089/neu.2015.4325
46. Jug M, Kejzar N, Vesel M, et al. Neurological Recovery after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Is Superior if Surgical Decompression and Instrumented Fusion Are Performed within 8 Hours versus 8 to 24 Hours after Injury: A Single Center Experience. *J Neurotrauma*. 2015;32(18):1385-1392. doi:10.1089/neu.2014.3767
47. Lee DY, Park YJ, Song SY, Hwang SC, Kim KT, Kim DH. The Importance of Early Surgical Decompression for Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Clin Orthop Surg*. 2018;10(4):448-454. doi:10.4055/cios.2018.10.4.448
48. Nasi D, Ruscelli P, Gladi M, Mancini F, Iacoangeli M, Dobran M. Ultra-early surgery in complete cervical spinal cord injury improves neurological recovery: A single-center retrospective study. *Surg Neurol Int*. 2019;10:207. doi:10.25259/sni_485_2019
49. Ramirez-Villaescusa J, Lopez-Torres Hidalgo J, Ruiz-Picazo D, Martin-Benlloch A, Torres-Lozano P, Portero-Martinez E. The impact of urgent intervention on the neurologic recovery in patients with thoracolumbar fractures. *The Journal of Spine Surgery*. 2018;4(2):388-396.
50. Wilson JR, Jaja BNR, Kwon BK, et al. Natural History, Predictors of Outcome, and Effects of Treatment in Thoracic Spinal Cord Injury: A Multi-Center Cohort Study from the North American Clinical Trials Network. *J Neurotrauma*. 2018;35(21):2554-2560. doi:10.1089/neu.2017.5535

51. Gupta DK, Vaghani G, Siddiqui S, et al. Early versus delayed decompression in acute subaxial cervical spinal cord injury: A prospective outcome study at a Level I trauma center from India. *Asian J Neurosurg.* 2015;10(3):158-165. doi:10.4103/1793-5482.161193
52. Sewell MD, Vachhani K, Alrawi A, Williams R. Results of Early and Late Surgical Decompression and Stabilization for Acute Traumatic Cervical Spinal Cord Injury in Patients with Concomitant Chest Injuries. *World Neurosurg.* 2018;118:e161-e165. doi:10.1016/j.wneu.2018.06.146
53. Paquet J, Rivers CS, Kurban D, et al. The impact of spine stability on cervical spinal cord injury with respect to demographics, management, and outcome: a prospective cohort from a national spinal cord injury registry. *Spine J.* 2018;18(1):88-98. doi:10.1016/j.spinee.2017.06.032
54. Pull ter Gunne AF, Aquarius AE, Roukema JA. Risk factors for neurological deficiency one year after blunt-induced traumatic cervical fracture. *Eur Neurol.* 2009;62(3):137-141. doi:10.1159/000226429
55. Wang CM, Chen Y, DeVivo MJ, Huang CT. Epidemiology of extraspinal fractures associated with acute spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2001;39(11):589-594. doi:10.1038/sj.sc.3101216
56. Kwon BK, Streijger F, Fallah N, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers To Stratify Injury Severity and Predict Outcome in Human Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(3):567-580. doi:https://dx.doi.org/10.1089/neu.2016.4435

57. Streijger F, Skinnider MA, Rogalski JC, et al. A Targeted Proteomics Analysis of Cerebrospinal Fluid after Acute Human Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(12):2054-2068. doi:10.1089/neu.2016.4879
58. de Mello Rieder M, Oses JP, Kutchak FM, et al. Serum Biomarkers and Clinical Outcomes in Traumatic Spinal Cord Injury: Prospective Cohort Study. *World Neurosurg*. 2019;122:e1028-e1036. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.206
59. Sipski ML, Jackson AB, Gomez-Marin O, Estores I, Stein A. Effects of gender on neurologic and functional recovery after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(11):1826-1836.
60. Furlan JC, Fehlings MG. Blood alcohol concentration as a determinant of outcomes after traumatic spinal cord injury. *Eur J Neurol*. 2013;20(7):1101-1106. doi:10.1111/ene.12145
61. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury and Central Cord Syndrome: Recommendations on the timing (≤ 24 Hours Versus > 24 Hours) of Decompressive Surgery. *Global Spine J*. 2017;7(3 Suppl):195s-202s. doi:10.1177/2192568217706367
62. van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):184-192; discussion 192. doi:10.1159/000279335
63. Thompson C, Mutch J, Parent S, Mac-Thiong J-M. The changing demographics of traumatic spinal cord injury: An 11-year study of 831 patients. *J Spinal Cord Med*. 2015;38(2):214-223. doi:10.1179/2045772314Y.0000000233

64. Bravo P, Labarta C, Alcaraz MA, Mendoza J, Verdu A. An assessment of factors affecting neurological recovery after spinal cord injury with vertebral fracture. *Paraplegia*. 1996;34(3):164-166.
65. Borzuola R, Giombini A, Torre G, et al. Central and Peripheral Neuromuscular Adaptations to Ageing. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(3):741. doi:10.3390/jcm9030741
66. Zhou M, Goto N, Otsuka N, Moriyama H, Nakamura Y. Morphometric analyses of axons in the lateral corticospinal tract with ageing process. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 1997;74(4):133-138.
67. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 2007;45(3):206-221. doi:10.1038/sj.sc.3102008
68. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, et al. . Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007;45(3):190–205. doi: 10.1038/sj.sc.3102007
69. Steyerberg EW, Uno H, Ioannidis JPA, van Calster B. Poor performance of clinical prediction models: the harm of commonly applied methods. *J Clin Epidemiol*. 2018;98:133-143. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.11.013

Chapitre 6 – Prédicteurs aigus de la récupération fonctionnelle après une LTME

Cette section provient de l'article suivant :

Mputu Mputu, Pascal, Beauséjour, Marie, Richard-Denis, Andréane, Nader Fallah, Vanessa K. Noonan, Mac-Thiong, Jean-Marc. **Classifying clinical phenotypes of functional recovery for acute traumatic spinal cord injury. An observational cohort study.** In peer Review to Journal of Neurotrauma.

6.1. Abstract

After a traumatic spinal cord injury (tSCI), early neurological examination is essential to determine injury severity and prognosis. While the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) provides invaluable insight, it remains difficult for clinicians to implement all its components into their decision-making. We used CART analysis to identify actual subgroups of patients with different expectations in functional outcome and to determine the association between the total score of the Spinal Cord Independence Measure (totSCIM) at discharge from inpatient rehabilitation and, the initial ISNCSCI components, including the ASIA grade, NLI, UEMS, LEMS, pinprick (PPSS) and light touch (LTSS) sensory scores while accounting for covariates. Records from 675 patients enrolled in the prospective Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry (RHSCIR) between 2014 and 2019 were reviewed. Data from 62 patients treated between 2020 and 2021 in a level 1 trauma Center

(participating in the RHSCIR) were used for temporal validation. Adjusted R-squared and the overall F-test were used for model evaluation.

The final CART resulted in four characteristic subgroups with increasing totSCIM according to PPSS, LEMS, and UEMS: 1) PPSS<27 (totSCIM=28.4±16.3); 2) PPSS≥27, LEMS<1.5 and UEMS<45 (totSCIM=39.5±19.0); 3) PPSS≥27, LEMS<1.5, and UEMS≥45 (totSCIM=57.4±13.8); 4) PPSS≥27 and LEMS≥1.5 (totSCIM=66.3±21.7). In the validation cohort, the model performed similarly to the original development cohort. The adjusted R-squared and F-test were respectively 0.556 and 62.2 (P-value <0.001) in the development cohort and, 0.520 and 31.9 (P-value <0.001) in the validation cohort. Acknowledging the presence of four characteristic subgroups of patients with distinct phenotypes of functional recovery based on PPSS, LEMS and UEMS could be used by clinicians early after the tSCI to plan rehabilitation and establish realistic goals. An improved sensory function could be key for potentiating motor gains, as a PPSS≥27 was the most important predictor of a good functional outcome.

6.2. Introduction

It is recommended that a systematic clinical neurological examination be performed within 72 hours of a traumatic spinal cord injury (tSCI) to assess the initial severity of the injury, determine the prognosis for recovery, and facilitate clinical decision-making.¹⁻⁴ The clinical neurological assessment is routinely performed using the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI), which assesses distinct components of the neurological injury, including the American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) grade, neurological level of injury (NLI), motor and sensory scores. There is a strong

association between the initial severity of the neurological injury and the outcomes after tSCI.⁴⁻
¹² In particular, the initial severity of the SCI is the main predictor of functional recovery⁸, while an enhanced function is essential for promoting independence, facilitating social reintegration, and improving quality of life.^{13, 14}

Different methods have been proposed to relate expectations in functional recovery with the initial neurological deficit, primarily based on expert opinion. For clinical guidance, the Consortium for Spinal Cord Medicine presents tables of expected functional outcomes (level of independence) for different areas (e.g., respiratory, sphincter, self-care, mobility) based solely on the NLI.¹⁵ Through the SCIR rehab project, Whiteneck et al.¹⁶ have observed that functional outcomes at discharge from inpatient rehabilitation were associated with NLI and AIS when subdividing patients into these four groups: 1) AIS grade D regardless of NLI, 2) AIS A, B, or C and NLI from C1 to C4, 3) AIS A, B or C and NLI from C5 to C8, and 4) AIS A, B or C and NLI from T1 or below. However, while most clinicians have well integrated the use of NLI and AIS grade in their practice, it remains challenging to implement all components of the ISNCSCI to predict functional recovery and guide decision making. Thus, it remains largely unclear how to clinically use the specific elements of the ISNCSCI to estimate patient outcomes and stratify them according to their expected functional recovery. There is a need for an evidence-based classification to describe distinct clinical phenotypes of functional recovery early after tSCI. Therefore, this study aims to identify actual subgroups of patients with distinct expectations in functional recovery, integrating the most relevant components of the ISNCSCI. Secondly, we will assess the relative importance of the different ISNCSCI components for predicting

functional recovery after tSCI and identify cutoff values associated with improved function. To reach these goals, we will use classification and regression tree (CART) analysis, a statistical method that provides objective decision criteria.

6.3. Methods

6.3.1. Sample Description

This retrospective study was performed using data collected between 2014 and 2019 through the Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry (RHSCIR). The RHSCIR involves a prospective observational registry of individuals admitted for a new tSCI to one of 30 participating sites in Canada. All participating sites obtained approval from their local research ethics board before enrolling participants. Full details of the RHSCIR have been published elsewhere.¹⁷ A temporal validation was performed with data of tSCI patients treated from January 2020 to May 2021 in a single level 1 trauma Center (participating in the RHSCIR).

To be included in this study, patients were required to meet the following inclusion criteria: 1) age 16 years or older, 2) tSCI between C1 and L2, 3) initial neurological examination performed using the ISNCSCI within 72 hours of the tSCI, and 4) SCIM completed at discharge from inpatient rehabilitation. Patients with non-traumatic SCI (e.g., infection, tumor, iatrogenic, vascular) were excluded.

6.3.2. Variables

Main Independent variables

The neurological examination was conducted according to the ISNCSCI guidelines within 72 hours of the tSCI. The following components of the ISNCSCI were retrieved for analysis and were considered as the main independent variables of this study: AIS grade (A to D), NLI, upper extremity motor score (UEMS, maximum 50), lower extremity motor score (LEMS, maximum 50), pinprick sensory score (PPSS, maximum 112) and light touch sensory score (LTSS, maximum 112). NLI was subdivided into 3 groups: high cervical (C1-C4), low cervical (C5-C8), and thoracolumbar (T1-L2).

Outcome variable

The primary outcome was defined as the functional status assessed at discharge from inpatient rehabilitation (at least 3 months after the injury). It was measured by the total score of the 3rd version of the Spinal Cord Independence Measure (totSCIM), which ranges from 0 to 100. The SCIM has been validated for SCI individuals and includes items specific to self-care (evaluating feeding, grooming, bathing, and dressing, for a sub-score of 0-20), respiration and sphincter management (for a sub-score of 0-40), and mobility (evaluating bed, indoor and outdoor mobility, for a sub-score of 0-40).¹⁸

Covariates

Age at the time of injury, sex, mechanism of injury, the energy associated with the trauma (high: motor-vehicle accident, motorcycle accident, fall from more than 3 meters; low: fall

from standing or walking, trivial trauma), trauma severity as assessed by the Injury Severity Score (ISS)¹⁹, comorbidities assessed by the Charlson Comorbidity Index (CCI) were collected from the RHSCIR. The time from injury to surgery, defined as the time (in hours) between the injury and spinal surgical incision, as well as the time from injury to rehabilitation discharge, were collected prospectively through the RHSCIR. Candidate predictors and covariates are selected based on literature and experts' opinion. Patients were deemed ready for discharge from inpatient rehabilitation by the multidisciplinary rehabilitation team led by a physiatrist specialized in SCI medicine, which was not involved in the current study. Discharge from inpatient rehabilitation is considered when the patient's care goals have been met, progress has reached a plateau or when the patient has reached their potential in the program.²⁰

6.3.3. Statistical analysis

In addition to descriptive statistics, we performed a CART analysis using a Regression Tree (RT) approach with the R software's `rpart` package (version 4.0.3). This approach consists of fitting a single regression tree by repeatedly splitting the dataset into two mutually exclusive groups based on a Gini splitting rule applied to independent variables; splitting aims to optimize the homogeneity within the node and heterogeneity between nodes.²¹ Partitioning the dataset into two nodes is repeated until further partitioning no longer adds value to the prediction. The `rpart` package initially fits a full tree model on the entire dataset and then prunes the tree to the smallest one with the lowest miss-classification loss.²² We used 10-fold cross-validation to reduce bias and variability of performance estimates. The dependent variable consisted of the totSCIM. Components of the ISNCSCI (main independent variables) and all co-variables

(age, sex, mechanism of injury, trauma energy, ISS, CCI, time from injury to surgery) were included in the CART model.

In addition to generating the regression tree, the relative importance of each predictor (independent variable) was plotted.²³⁻²⁵ A global measure of variable importance reflects the total goodness-of-fit of split measures for each split for each variable considered as the primary variable, in addition to the goodness-of-fit for all splits for which the variable is considered as a surrogate.^{21, 23} In other words, it reflects how much influence a predictor has on totSCIM according to the model. Variable importance was compared using the single RT approach *versus* the Random Forest approach (a supervised ensemble learning method that uses bootstrap aggregation and randomization of predictors to achieve a high degree of predictive accuracy).²⁶ We used Multiple Imputation (Markov chain Monte Carlo method) on continuous variables of interest with missing data.^{27,28} The model fit was evaluated with adjusted R-squared and the overall F-test. The level of significance α was set at 0.05.

6.4. Results

Figure 1 shows the flow chart of patients excluded from this study. The baseline characteristics of the 675 individuals included in the analyses are reported in Table 1. The mean totSCIM score was 49.2 ± 24.2 at discharge from inpatient rehabilitation (mean time from injury to discharge: 160.2 ± 68.8 days; range: 90–553 days).

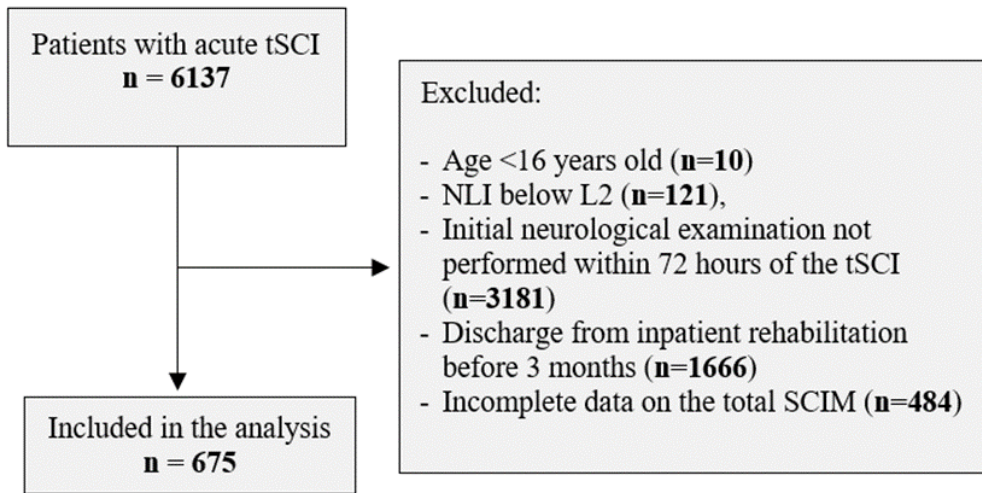


Figure 1. Flow chart of patients included in the study.

Table 1. Baseline characteristics of the cohort included for analysis (N=675)

Characteristic	Frequency (N (%)) or mean \pm standard deviation
Age (years)	49.2 \pm 18.4
Sex (male)	534 (79.1)
Mechanism of injury	
Transport	210 (31.1)
Fall	275 (40.7)
Sports	107 (15.9)
Assault-blunt	13 (1.9)
Assault penetrating	17 (2.5)
Other	40 (5.9)
Missing	23 (3.4)
Energy associated with trauma	
High	325 (48.1)
Low	350 (51.9)
Injury Severity Score	25.0 \pm 11.3
Charlson Comorbidity Index	0.8 \pm 1.2
Initial neurological level of injury	
High cervical (C1-C4)	242 (35.9)
Low cervical (C5-C8)	225 (33.3)
Thoracolumbar (T1-L2)	208 (30.8)
Initial American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) grade	
A	235 (34.8)
B	70 (10.3)
C	114 (16.9)
D	101 (15.0)

Missing	155 (23.0)
Initial American Spinal Injury Association (ASIA) motor score	31.8±18.1
Upper extremity	9.7±15.1
Lower extremity	41.5±23.7
Total	
Initial ASIA sensory score	
Light touch	33.0±37.2
Pinprick	52.1±31.8
Time from injury to surgery (hours)	31.5±26.6
Time from injury to rehabilitation discharge (days)	160.2±68.8
Total score of Spinal Cord Independence Measure at rehabilitation discharge	49.2±24.2

Figure 2 presents the final regression tree obtained for the main outcome of this study (totSCIM at discharge from inpatient rehabilitation) and includes all independent and confounding variables. The initial PPSS, LEMS, and UEMS obtained within 72 hours of the tSCI were the most important factors associated with the totSCIM at discharge from inpatient rehabilitation. The first splitting criteria divided the entire dataset according to PPSS (<27 vs. ≥27), indicating that a PPSS≥27 was the most important predictor of improved totSCIM (58.7±21.0), as opposed to a totSCIM of 28.4±16.3 with PPSS<27. The second most important predictor of totSCIM at discharge from inpatient rehabilitation was LEMS. With PPSS≥27, a LEMS≥1.5 was associated with the highest totSCIM (66.3±21.7). In the presence of PPSS≥27, and LEMS<1.5, totSCIM was 39.5±19.0 if UEMS was <45, and 57.4±13.8 if UEMS was ≥45.

Particularly noteworthy is that for the latter subgroup with PPSS \geq 27 and LEMS \geq 1.5, the mean totSCIM was still higher than the subgroup of patients with PPSS \geq 27 and LEMS $<$ 1.5 despite a UEMS \geq 45. Other components of the ISNCSCI and covariates were not revealed as important predictors of the main outcome in the final tree.

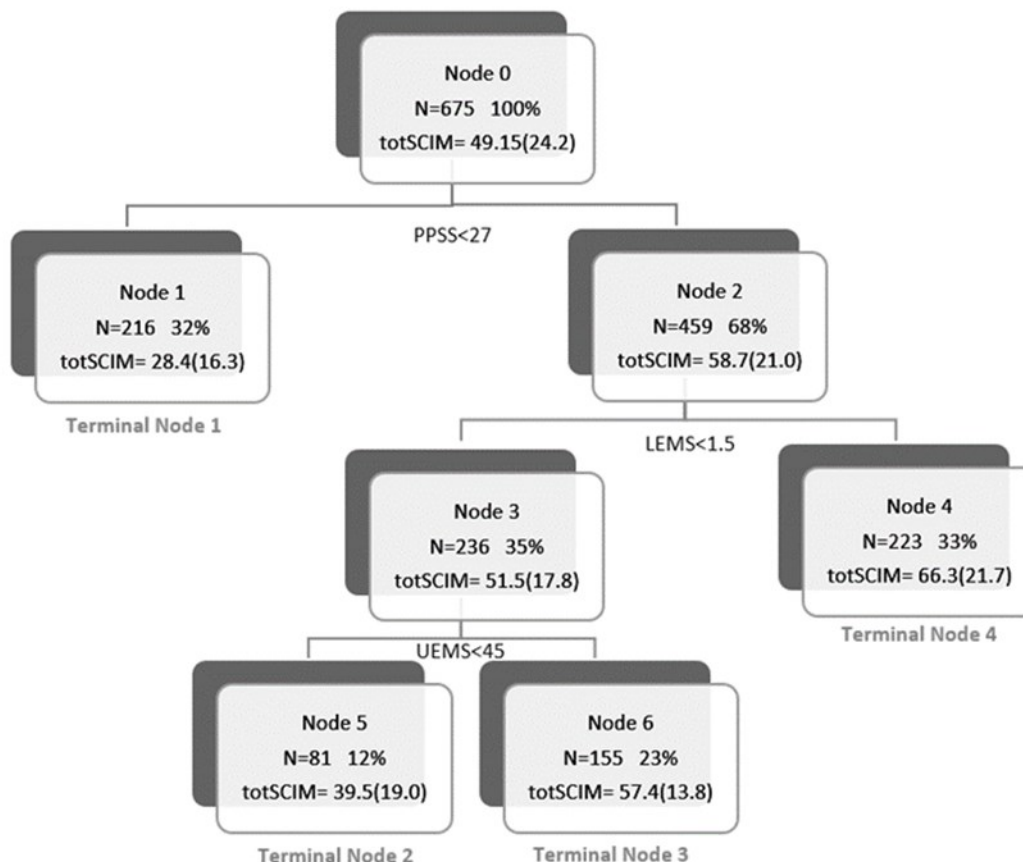


Figure 2. Regression tree displaying the predictors of the totSCIM (total score of Spinal Cord Independence Measure) at the discharge from inpatient rehabilitation.

In sum, the final regression tree presented in Figure 2 shows four terminal nodes, each corresponding to a clinical subgroup of patients presenting distinguished functional outcome (totSCIM) according to their initial ISNCSCI components (PPSS, LEMS, and UEMS) with specific

thresholds. When applied to the validation cohort, the model performed similarly as in the original development cohort. The proportion of total variance explained by the model was 55.6% (Adjusted R-squared=0.556, F-test=62.2, P-value <0.001) in the original development cohort, and 52.0% (Adjusted R-squared=0.520, F-test=31.9, P-value <0.001) in the validation cohort.

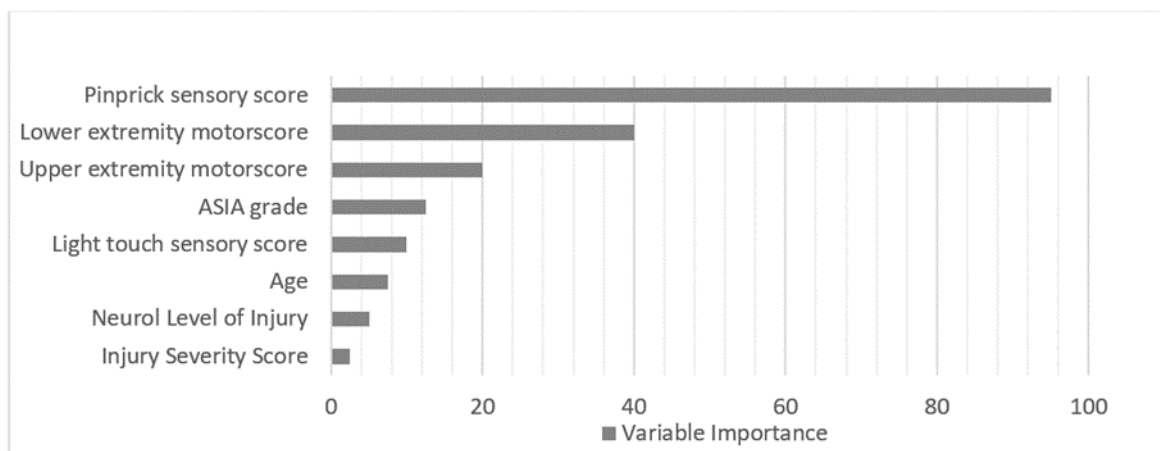


Figure 3. Importance measures for each variable included in the regression tree for the SCIM at discharge from inpatient rehabilitation.

Figure 3 shows the relative importance of the independent variables included in the CART analysis. As reflected by the final regression tree, PPSS was the most important variable, followed by UEMS and LEMS. All five components of the ISNCSCI were relatively more important than any covariates initially included in the CART model, except Age that appeared to be more important than the NLI. When using the Random Forest, the 3 neurological predictors of the SCIM with the higher IncNodePurity (Mean Decrease Gini) as displayed by the

feature importance plot were the PPSS, LEMS, and UEMS. The higher the IncNodePurity the more important the variable to our model.

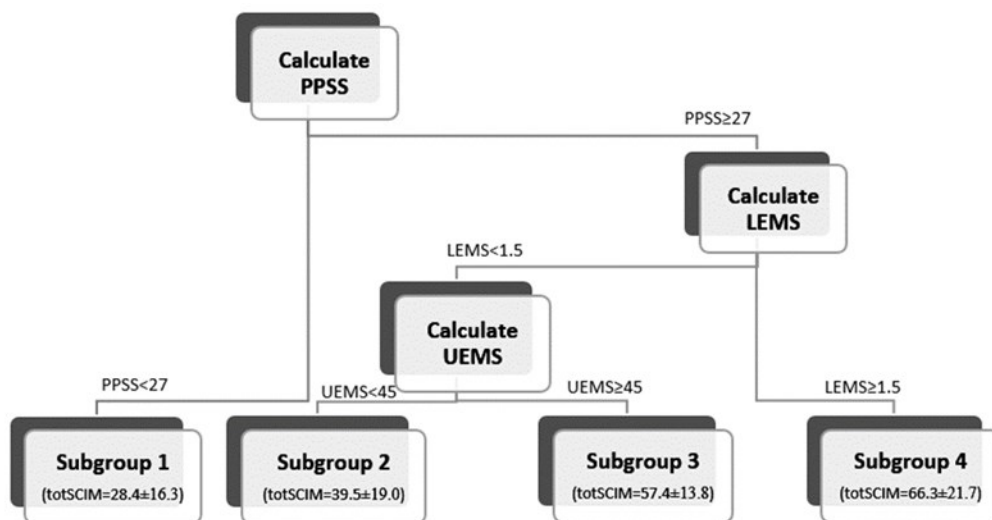


Figure 4. Algorithm for classifying patients according to expectation in functional recovery.

6.5. Discussion

While neurological assessment using the ISNCSCI within 72 hours of a tSCI provides invaluable insight on the potential outcome, it remains difficult for clinicians to implement all components of the ISNCSCI into their clinical assessment. This study described 4 distinct clinical phenotypes of functional recovery classified by the initial PPSS, LEMS, and UEMS that clinicians could use early during acute care within 72 hours of tSCI to support the clinical assessment such as rehabilitation planning and establish realistic goals. In addition, the results suggest that improved sensory function initially could be key for potentiating motor gains, as a PPSS ≥ 27 was the most important predictor of better functional outcome compared to a PPSS < 27 . However, it is essential to mention that the presence of only the PPSS, LEMS, and UEMS in the

final regression tree does not mean that other components of the ISNCSCI, particularly AIS grade and NLI, are not associated with functional recovery. Analysis of the relative importance (Figure 3) confirms that all components of the ISNCSCI are associated with totSCIM; however, PPSS, LEMS, and UEMS were relatively more important predictors of totSCIM.

Our findings are in agreement with previous studies showing a strong association between the initial severity of the neurological injury and functional recovery.⁴ Furthermore, the main feature of our analysis is that we have included 6 components from the ISNCSCI – in addition to potential covariates –, and used a decision tree to identify the most relevant components (among potential clinical factors based on our clinical perspective and the SCI literature) and provide objective decision criteria to classify patients according to their expectations in functional status at discharge. Our classification scheme is in sharp contrast with other methods relying primarily on expert opinion to relate potential functional outcome with the initial neurological deficit^{1,16} while being as easy to implement into clinical practice since it is entirely based on 3 components from the ISNCSCI. Translating this classification into practice should also be facilitated by the fact that the 4 subgroups are arranged in increasing order concerning the potential for functional recovery. Classifying a patient involves a 3-step algorithm as described in Figure 4 after assessing the neurological injury using the initial ISNCSCI.

Using a small cohort, Facchinello et al.²⁹ also used CART analysis to predict functional recovery based on variables collected during acute care. However, similar to most clinicians and researchers^{7,9-12,30,31} who favor the restricted use of AIS grade and NLI from the ISNCSCI, they

failed to include motor and sensory scores in their analysis. Indeed, our results show that motor and sensory scores are more predictive of functional recovery than AIS grade and NLI.

Performing a careful sensory examination is particularly important, considering that PPSS was the most important predictor of functional recovery. While this result is in accordance with previous studies suggesting that pinprick and motor preservation are valuable predictors of functional recovery³²⁻⁴⁰, this result may provide further information on their interaction in this process. Indeed, results suggest that the global functional status may be significantly decreased in individuals with lower pinprick preservation between two individuals with similar motor preservation. Conversely, the functional outcome may be significantly better in individuals with higher pinprick preservation despite similar motor preservation. This study may thus highlight the potential crucial importance of pinprick sensation. Our rationale is based on the theory that, in motor-complete injuries, if pinprick is preserved in a given dermatome, motor return in the corresponding myotome may be more likely, possibly due to the anatomical proximity of the corresponding spinal tracts.³⁴ In motor-incomplete injuries, higher preserved pinprick sensation may not only be associated with the better motor return but also perhaps with better motor control. However, these hypotheses remain to be verified in future studies. Oleson and colleagues also showed that during the first month, people with initial lower-extremity pinprick preservation and who ambulate quickly may progress to better ASIA impairment grades (i.e., C, D).³⁴ This finding supports the hypothesis that the initial pinprick preservation after a tSCI is a good predictor of motor function recovery.

Similar to previous studies, motor scores (LEMS and UEMS) have also shown significant association with functional outcomes.^{41,42} The importance of motor scores was expected since for all items of the SCIM, reaching complete independence requires significant motor function. LEMS appeared to be a second significant predictor of functional outcome. Lower extremity strength is widely studied in tSCI patients in relationship to gait ability^{33,43}; and the literature suggests that motor and sensory functions in lower extremities are important determinants of functional independence, and more specifically mobility.^{33,42,44,45} Worthy of note is that even a small muscle strength of 1.5 or higher in lower extremities at admission, is predictive of better functional outcome. Upper extremity strength contributes considerably to daily activities like feeding, toileting, or dressing; and not unexpectedly, UEMS has also shown significant association with functional outcome, as found in other studies.⁴⁶⁻⁴⁸

While subdividing the cohort first according to PPSS resulted in a difference of 30 points on totSCIM, further splitting according to LEMS and UEMS resulted respectively in 15 and 18 points of difference between subgroups. Based on PPSS and LEMS, the largest subgroup of patients (35%) had a $PPSS \geq 27$ and a $LEMS < 1.5$. For this specific subgroup, greater motor function ($UEMS \geq 45$) is a significant predictor of improved functional status. This is consistent with findings from other authors who reported a significant contribution of the UEMS and LEMS as predictors of functional outcomes.^{49,50}

Finally, despite its important findings, our study has several limitations. First, the conclusions from this study can only be applied to the tSCI population who have received specialized inpatient rehabilitation, considering that the RHSCIR only involves acute and rehabilitation

centers specialized in SCI care. Second, the authors also acknowledge that functional recovery can be influenced by the specificity of rehabilitation modalities, although it has been shown that the total amount and type of treatment received during rehabilitation does not necessarily correlate with the functional outcome.¹⁶ Nevertheless, the findings may not be readily applicable to populations for which the care pathway of tSCI differs significantly from the Canadian healthcare system, nor to the patients with penetrating injury.^{51,52} Assessing functional recovery at discharge from inpatient rehabilitation about 5 months after the tSCI on average (160.2±68.8 days after injury) is another limitation of this study because additional functional recovery can still occur. However, it is assumed that the totSCIM at discharge from inpatient rehabilitation will remain relatively stable thereafter since patients are usually discharged from rehabilitation when they are considered to have reached a plateau in their functional status.⁵³ In addition, Richard-Denis et al.⁵⁴ have shown that functional status typically remains clinically similar between 6 and 12 months after a tSCI. The absence of the variables related to the radiological characteristics of the injury, and the surgical technique used constitutes another limitation of this study. The use of these variables could have improved our model. We acknowledge that excluding a large proportion of patients based on our inclusion criteria can lead to a selection bias. However, there was no significant difference in baseline characteristics between the included and excluded subjects, thereby limiting the risk of bias.

6.6. Conclusion

In conclusion, the functional outcome at discharge from inpatient rehabilitation after tSCI may be predicted by the PPSS, LEMS, and UEMS at admission, defining 4 characteristic subgroups of patients with distinct phenotypes of functional recovery. These subgroups could be used by clinicians early after the tSCI to plan rehabilitation and establish realistic goals. In the future, further research with participant data from another tSCI population is warranted to assess the external validity of this algorithm.

Acknowledgments

The authors would like to thank the RHSCIR network and all the participating local RHSCIR sites: GF Strong Rehabilitation Centre, Vancouver General Hospital, Foothills Hospital, Glenrose Rehabilitation Hospital, Royal Alexandra Hospital, University of Alberta Hospital, Royal University Hospital, Saskatoon City Hospital, Winnipeg Health Sciences Centre, Toronto Western Hospital, Toronto Rehabilitation Institute, St. Michael's Hospital, Sunnybrook Health Sciences Centre, Hamilton General Hospital, Hamilton Health Sciences Regional Rehabilitation Centre, Victoria Hospital (London), University Hospital (London), Parkwood Hospital (London), The Ottawa Hospital Rehabilitation Centre, The Ottawa Hospital Civic Campus, Hôpital de l'Enfant Jésus, Institut de Réadaptation en Déficience Physique de Québec, Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Nova Scotia Rehabilitation Centre, QEII Health Sciences Centre, Saint John Regional Hospital, Stan Cassidy Centre for Rehabilitation, St. John's Health Sciences Centre, and L.A. Miller Rehabilitation Centre.

Data for this research/project was collected using the Global Research Platform
<http://www.rhigrp.net/>

Neurology data for this research/project was cleaned using the Praxis ISNCSCI Algorithm
<http://www.isncscialgorithm.com/>

Disclaimer: The views expressed in this work are not necessarily those of the Praxis Spinal Cord Institute or its funders.

Authors' contribution. Pascal Mputu, Marie Beausejour, Andréane Richard-Denis, and Jean-Marc Mac-Thiong, designed the study, analyzed data, and wrote the first draft of the manuscript. Nader Fallah and Vanessa K. Noonan collected data and participated in data analysis. All the authors contributed to the substantial revision of the subsequent versions of the manuscript and approved the final version.

Conflict of interests. Dr. Mputu has received a scholarship from the Medtronic research chair in spinal trauma at Université de Montréal. Marie Beauséjour is a recipient of a Junior-1 salary award from Fonds de la recherche du Québec–Santé (2018-2022). Andréane Richard-Denis is a recipient of a Junior-1 salary award and a research grant from the Fonds de la recherche du Québec–Santé and has received an investigator-initiated research grant from Medline Industries, and a research grant from Praxis Spinal Cord Institute and the Quebec's Rehabilitation Research Network. Dr. Mac-Thiong is chairholder of Medtronic research chair in spinal trauma at Université de Montréal, owns stocks and is a board member in Spinologics, and has received a scholarship and research grants from the Fonds de recherche du Québec –

Santé, an investigator-initiated research grant from Medline Industries, educational grants from Medtronic and Depuy-Synthes, as well as research grants from the U.S. Department of Defense—Congressional directed medical research programs, Craig H. Neilsen Foundation, from Social Sciences and Humanities Research Council, Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council, Praxis Spinal Cord Institute, and Vertex Pharmaceutical.

Nader Fallah is an employee of the Praxis Spinal Cord Institute. Vanessa Noonan is an employee of the Praxis Spinal Cord Institute.

Funding. This research was funded by the Fonds de recherche du Québec–Santé, Medtronic research chair in spinal trauma at Université de Montréal, and Praxis Spinal Cord Institute. The Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry and this work are supported by funding from the Praxis Spinal Cord Institute, Health Canada, Western Economic Diversification Canada, and the Governments of Alberta, British Columbia, Manitoba, and Ontario.

References

1. Consortium for Spinal Cord M. (2008) Early acute management in adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care professionals. *The journal of spinal cord medicine*.31(4):403-479.
2. Betz R, Biering-Sørensen F, Burns SP, Donovan W, Graves DE, Guest J, Jones L, Kirshblum S, Krassioukov A, Mulcahey MJ, Schmidt Read M, Rodriguez GM, Rupp R, Schuld C, Tansey K, Walden K, Asia, Committee ISIS. (2019) The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)—What’s new? *Spinal Cord*.57(10):815-817.
3. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, Johansen M, Jones L, Krassioukov A, Mulcahey MJ, Schmidt-Read M, Waring W. (2011) International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *The journal of spinal cord medicine*.34(6):535-546.
4. Mputu Mputu P, Beauséjour M, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. (2021) Early Predictors of Neurological Outcomes After Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Proposal of a Conceptual Framework. *Am J Phys Med Rehabil*.100(7):700-711.
5. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, Jazayeri SB, Seyedpour S, Khodaei B, Hosseini M, Rahimi-Movaghar V. (2019) Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*.1-17.

6. Wilson JR, Cadotte DW, Fehlings MG. (2012) Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Neurosurg Spine*.17(1 Suppl):11-26.
7. Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, Curt A, Steeves JD. (2012) Relationship between motor recovery and independence after sensorimotor-complete cervical spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*.26(9):1064-1071.
8. Richard-Denis A, Beausejour M, Thompson C, Nguyen BH, Mac-Thiong JM. (2018) Early Predictors of Global Functional Outcome after Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *J Neurotrauma*.35(15):1705-1725.
9. Buehner JJ, Forrest GF, Schmidt-Read M, White S, Tansey K, Basso DM. (2012) Relationship Between ASIA Examination and Functional Outcomes in the NeuroRecovery Network Locomotor Training Program. *Arch Phys Med Rehabil*.93(9):1530-1540.
10. Denis AR, Feldman D, Thompson C, Mac-Thiong JM. (2018) Prediction of functional recovery six months following traumatic spinal cord injury during acute care hospitalization. *J Spinal Cord Med*.41(3):309-317.
11. Lorenz DJ, Datta S, Harkema SJ. (2012) Longitudinal Patterns of Functional Recovery in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Receiving Activity-Based Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*.93(9):1541-1552.
12. Arijji Y, Hayashi T, Ideta R, Koga R, Murai S, Towatari F, Terashi Y, Sakai H, Kurata H, Maeda T. (2020) A prediction model of functional outcome at 6 months using clinical

- findings of a person with traumatic spinal cord injury at 1 month after injury. *Spinal Cord*.58(11):1158-1165.
13. Geyh S, Ballert C, Sinnott A, Charlifue S, Catz A, D'Andrea Greve JM, Post MWM. (2013) Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. *Spinal Cord*.51(4):322-326.
 14. Riggins MS, Kankipati P, Oyster ML, Cooper RA, Boninger ML. (2011) The relationship between quality of life and change in mobility 1 year postinjury in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*.92(7):1027-1033.
 15. Consortium for Spinal Cord M. (2000) Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. *J Spinal Cord Med*.23(4):289-316.
 16. Whiteneck G, Gassaway J, Dijkers MP, Heinemann AW, Kreider SE. (2012) Relationship of patient characteristics and rehabilitation services to outcomes following spinal cord injury: the SCIRehab project. *J Spinal Cord Med*.35(6):484-502.
 17. Noonan VK, Kwon BK, Soril L, Fehlings MG, Hurlbert RJ, Townson A, Johnson M, Dvorak MF, Network R. (2012) The Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry (RHSCIR): a national patient-registry. *Spinal Cord*.50(1):22-27.
 18. Itzkovich M, Shefler H, Front L, Gur-Pollack R, Elkayam K, Bluvshstein V, Gelernter I, Catz A. (2018) SCIM III (Spinal Cord Independence Measure version III): reliability of assessment by interview and comparison with assessment by observation. *Spinal Cord*.56(1):46-51.

19. Javali RH, Krishnamoorthy, Patil A, Srinivasarangan M, Suraj, Sriharsha. (2019) Comparison of Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Revised Trauma Score and Trauma and Injury Severity Score for Mortality Prediction in Elderly Trauma Patients. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine.*23(2):73-77.
20. Network GR. Inpatient Rehab/LTLD Referral Guidelines 2009. Available from : gtarehabnetwork.ca.
21. Izenman AJ. Recursive Partitioning and Tree-Based Methods. *Modern Multivariate Statistical Techniques: Regression, Classification, and Manifold Learning*. New York, NY: Springer New York; 2008:281-314.
22. Banerjee M, Reynolds E, Andersson HB, Nallamothu BK. (2019) Tree-Based Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.*12(5):e004879-e004879.
23. Therneau T, Atkinson E. (1997) An introduction to Recursive Partitioning Using the RPART Routines. *Mayo Clinic.*61.
24. Chambaz A, Neuvial P, van der Laan MJ. (2012) Estimation of a non-parametric variable importance measure of a continuous exposure. *Electron J Stat.*6:1059-1099.
25. Rose S. (2018) Robust Machine Learning Variable Importance Analyses of Medical Conditions for Health Care Spending. *Health Serv Res.*53(5):3836-3854.
26. Rigatti SJ. (2017) Random Forest. *J Insur Med.*47(1):31-39.
27. Lee JH, Huber JC, Jr. (2021) Evaluation of Multiple Imputation with Large Proportions of Missing Data: How Much Is Too Much? *Iran J Public Health.*50(7):1372-1380.

28. Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. (2019) The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *J Clin Epidemiol.*110:63-73.
29. Facchinello Y, Beauséjour M, Richard-Denis A, Thompson C, Mac-Thiong JM. (2017) Use of Regression Tree Analysis for Predicting the Functional Outcome after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.*38(9):1285-1291.
30. Aidinoff E, Front L, Itzkovich M, Bluvshstein V, Gelernter I, Hart J, Biering-Sørensen F, Weeks C, Laramée MT, Craven C, Hitzig SL, Glaser E, Zeilig G, Aito S, Scivoletto G, Mecci M, Chadwick RJ, El Masry WS, Osman A, Glass CA, Soni BM, Gardner BP, Savic G, Bergström EM, Silva P, Catz A. (2011) Expected spinal cord independence measure, third version, scores for various neurological levels after complete spinal cord lesions. *Spinal Cord.*49(8):893-896.
31. Hastings BM, Ntsiea MV, Olorunju S. (2015) Factors that influence functional ability in individuals with spinal cord injury: A cross-sectional, observational study. *S Afr J Physiother.*71(1):235-235.
32. Kirshblum S, Snider B, Eren F, Guest J. (2020) Characterizing Natural Recovery after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.*38(9):1267-1284.
33. Moon J, Yu J, Choi J, Kim M, Min K. (2017) Degree of Contribution of Motor and Sensory Scores to Predict Gait Ability in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Ann Rehabil Med.*41(6):969-978.

34. Oleson CV, Burns AS, Ditunno JF, Geisler FH, Coleman WP. (2005) Prognostic Value of Pinprick Preservation in Motor Complete, Sensory Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil.*86(5):988-992.
35. Poynton AR, O'Farrell DA, Shannon F, Murray P, McManus F, Walsh MG. (1997) SPARING OF SENSATION TO PIN PRICK PREDICTS RECOVERY OF A MOTOR SEGMENT AFTER INJURY TO THE SPINAL CORD. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume.*79-B(6):952-954.
36. Schurch B, Schmid DM, Kaegi K. (2003) Value of sensory examination in predicting bladder function in patients with T12-L1 fractures and spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*84(1):83-89.
37. Katoh S, El Masry WS. (1995) Motor recovery of patients presenting with motor paralysis and sensory sparing following cervical spinal cord injuries. *Paraplegia.*33(9):506-509.
38. Oleson CV, Marino RJ, Leiby BE, Ditunno JF. (2016) Influence of Age Alone, and Age Combined With Pinprick, on Recovery of Walking Function in Motor Complete, Sensory Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil.*97(10):1635-1641.
39. Browne BJ, Jacobs SR, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. (1993) Pin sensation as a predictor of extensor carpi radialis recovery in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*74(1):14-18.
40. Vasquez N, Gall A, Ellaway PH, Craggs MD. (2013) Light touch and pin prick disparity in the International Standard for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). *Spinal Cord.*51(5):375-378.

41. Moon J, Yu J, Choi J, Kim M, Min K. (2017) Degree of Contribution of Motor and Sensory Scores to Predict Gait Ability in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Ann Rehabil Med*.41(6):969-978.
42. Crozier KS, Graziani V, Ditunno JF, Jr., Herbison GJ. (1991) Spinal cord injury: prognosis for ambulation based on sensory examination in patients who are initially motor complete. *Arch Phys Med Rehabil*.72(2):119-121.
43. Scivoletto G, Romanelli A, Mariotti A, Marinucci D, Tamburella F, Mammone A, Cosentino E, Sterzi S, Molinari M. (2008) Clinical factors that affect walking level and performance in chronic spinal cord lesion patients. *Spine (Phila Pa 1976)*.33(3):259-264.
44. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS, Sie I. (1994) Motor and sensory recovery following incomplete paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*.75(1):67-72.
45. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS, Sie I. (1994) Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*.75(3):306-311.
46. Velstra I-M, Bolliger M, Krebs J, Rietman JS, Curt A. (2015) Predictive Value of Upper Limb Muscles and Grasp Patterns on Functional Outcome in Cervical Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair*.30(4):295-306.
47. Velstra I-M, Bolliger M, Tanadini LG, Baumberger M, Abel R, Rietman JS, Curt A. (2014) Prediction and Stratification of Upper Limb Function and Self-Care in Acute Cervical Spinal Cord Injury With the Graded Redefined Assessment of Strength, Sensibility, and Prehension (GRASSP). *Neurorehabil Neural Repair*.28(7):632-642.

48. Rudhe C, van Hedel HJA. (2009) Upper Extremity Function in Persons with Tetraplegia: Relationships Between Strength, Capacity, and the Spinal Cord Independence Measure. *Neurorehabil Neural Repair*.23(5):413-421.
49. Marino RJ, Graves DE. (2004) Metric properties of the ASIA motor score: subscales improve correlation with functional activities. *Arch Phys Med Rehabil*.85(11):1804-1810.
50. Graves DE, Frankiewicz RG, Carter RE. (1999) Gain in functional ability during medical rehabilitation as related to rehabilitation process indices and neurologic measures. *Arch Phys Med Rehabil*.80(11):1464-1470.
51. Cheng CL, Plashkes T, Shen T, Fallah N, Humphreys S, O'Connell C, Linassi AG, Ho C, Short C, Ethans K, Charbonneau R, Paquet J, Noonan VK. (2017) Does Specialized Inpatient Rehabilitation Affect Whether or Not People with Traumatic Spinal Cord Injury Return Home? *J Neurotrauma*.34(20):2867-2876.
52. Noonan VK, Chan E, Santos A, Soril L, Lewis R, Singh A, Cheng CL, O'Connell C, Truchon C, Paquet J, Christie S, Ethans K, Tsai E, Ford MH, Drew B, Linassi AG, Bailey CS, Fehlings MG, Network R. (2017) Traumatic Spinal Cord Injury Care in Canada: A Survey of Canadian Centers. *J Neurotrauma*.34(20):2848-2855.
53. Wirth B, van Hedel HJA, Kometer B, Dietz V, Curt A. Changes in Activity After a Complete Spinal Cord Injury as Measured by the Spinal Cord Independence Measure II (SCIM II). *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22:145 - 53.

54. Richard-Denis A, Chatta R, Thompson C, Mac-Thiong JM. (2020) Patterns and predictors of functional recovery from the subacute to the chronic phase following a traumatic spinal cord injury: a prospective study. *Spinal Cord*.58(1):43-52.

Chapitre 7 – Récupération neurologique cliniquement significative après une LTME

Cette section provient de l'article suivant :

Pascal Mputu Mputu; Marie Beauséjour; Andréane Richard-Denis ; Antoine Dionne; Jean Bégin; Jean-Marc Mac-Thiong. **Does improvement in AIS grade correlate with functional recovery in all patients with a traumatic Spinal Cord Injury?** In peer Review to Journal of Spinal Cord Medicine.

7.1. Abstract

Objective: To determine if an improvement on the American Spinal Injury Impairment Scale (AIS) correlates with functional status and independence recovery in all patients with a traumatic Spinal Cord Injury (tSCI).

Design Observational cohort study conducted at a single Level 1 trauma Center. This study analyzed data from patients with tSCI treated between 2010 and 2019.

Results Regardless of their initial grade, only individuals who achieved a final AIS grade of at least D had significantly higher SCIM score at one year compared to those who did not reach AIS D (89.3 ± 15.2 and 52.1 ± 20.4 respectively, $P < 0.001$); the former were also more likely to reach functional independence (68.5% and 3.6% respectively, $P < 0.001$) irrespective of the number of grades converted. In a multivariable analysis, significant predictors of the SCIM were final AIS grades D ($\beta = 3.716$; 95%CI: [2.77, 4.66]) and E ($\beta = 4.422$, 95%CI: [2.91, 5.93]).

Conclusion Although the improvement of AIS grade may have some benefits, it does not always correlate with functional recovery in all individuals with tSCI. Our results suggest that only the achievement of an AIS grade D or better one year after tSCI is associated with improved function.

Keywords: Spinal Cord Injury, Spinal Cord Independence Measure, Functional independence, Neurological recovery.

What is known? Forward ASIA grade conversion is widely used as a neurological outcome after SCI. However, less is known if ASIA grade conversion is associated with functional recovery in all subjects with SCI. Moreover, there is no consensus on the minimal ASIA grade associated with functional independence recovery.

What are the new findings? Our results showed that subjects reaching at least an ASIA D one year after SCI have significantly better function than those with lower ASIA grades regardless of the number of grades converted. They are more likely to recover functional independence compared to those with lower grades.

7.2. Introduction

After a traumatic Spinal Cord Injury (tSCI), the American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) is widely used to determine initial neurological impairment and improvement.^{1,2} This scale assesses the degree of severity of the SCI. However, the AIS grade does not account for the subject's ability to perform daily living activities.³ There are substantial differences in

potential for AIS grade conversion across the different tSCI severities.^{4,1,5}

In the context of research on neurological recovery after tSCI, the forward conversion of at least 1 AIS grade is usually used as a neurological outcome in addition to other measures such as gain in ASIA motor score (AMS) and change in the neurological level of injury (NLI).⁶ However, using the AIS grade conversion as an outcome may be challenging for interventions with potentially small effect sizes since the AIS grade is a relatively insensitive measure.⁴ In addition, there is no consensus on the minimum change in AIS grade associated with a significant functional recovery. Also, the AIS grade scale is non-linear such that the functional benefit of AIS grade improvement may not be similar for patients with different injury severities at admission.

Using non-functional outcomes – such as the development of pressure injuries^{7,8}, the bladder/bowel awareness⁹, and the occurrence of rehospitalizations¹⁰ – some authors have shown the benefits of AIS grade conversion, and more specifically, of the change from complete to incomplete injury. However, converting one or more AIS grades may not always lead to functional independence, which is the tSCI patients' most important expectation.¹¹ This relationship between AIS grade improvement and functional outcomes has been questioned in other studies.^{1,12,13} Although the conversion of AIS grade was associated with some functional benefit,^{1,14} there is still a real challenge for defining the magnitude of change on the AIS associated with recovery of functional independence after tSCI. Thus, defining different subgroups of patients with specific functional recovery patterns becomes increasingly essential. Focusing on functional outcomes, precisely the Spinal Cord Independence Measure

(SCIM) version III, we hypothesized that AIS grade improvement does not always correlate with functional recovery in all tSCI patients and that there is a minimum final AIS grade associated with better functional status.

7.3. Methods

7.3.1. Participants

A prospective cohort of patients with tSCI treated between 2010 and 2019 at a single level 1 trauma center was considered. All patients were enrolled voluntarily and signed the informed consent during the acute hospitalization. To be included, patients were required to meet the following inclusion criteria: (1) age of 16 years or older, (2) initial neurological examination performed within 72h of the trauma, (3) available neurological and functional examinations from the one-year follow-up. People with tetraplegia and paraplegia were included. Exclusion criteria were: (1) absence of neurological impairment at admission and (2) presence of neurological deficit before tSCI. Deaths within the first 6 months were excluded since they did not have the required follow-up data. The Institutional Review Board approved this study.

7.3.2. Variables

Neurological outcomes

The neurological examination was conducted according to the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). The injury severity was measured by the AIS grade, a clinician-administered scale based on the patients' sensory and motor levels indicative of the highest spinal level with a normal neurological function.² As displayed in Table

1, the AIS grade is a 5-point ordinal scale that classifies tSCI individuals from AIS A (complete SCI) to AIS E (normal neurological function).¹⁵ The presence of motor and sensory functions in the sacral segments is the basis for distinguishing complete and incomplete injuries. The forward conversion of AIS grade and the achievement of a given final AIS grade at one-year follow-up were defined as the neurological outcomes. If a patient regressed on the AIS, he was considered as having failed to convert the AIS grade. The choice to collect these neurological outcomes one year after the injury was based on the literature, which suggests that neurological status remains stable after this time point.^{4,16}

Table 1. American Spinal Injury Association (ASIA) grading system

ASIA Grade	Definition
A	No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-S5.
B	Sensory but not motor function is preserved at the most caudal sacral segments S4-S5, AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.
C	Motor function is preserved at the most caudal sacral segments on voluntary anal contraction, OR the patient meets the criteria for sensory-incomplete status with sparing of the motor function more than three levels below the motor level on either side of the body. Less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade ≥ 3 .
D	Motor incomplete as defined above, with at least half of key muscle functions below the single NLI having a muscle grade ≥ 3 .
E	If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E.

Functional outcome

The third version of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM) was used to quantify functional status at one year. The SCIM is a widely used measure to assess functional abilities in individuals with tSCI. This scale assesses the ability of SCI patients to perform basic activities of daily living. The SCIM addresses three specific areas: self-care (0-20), respiration and sphincter management (0-40), and mobility (0-40).¹⁷ In this study, the SCIM questionnaire data were used to assess functional status in two different manners. Firstly, we used patients' SCIM

total scores as a continuous variable to assess their overall functional status. Then, we used each item on the questionnaire to determine if patients presented overall Functional independence or non-Functional independence. To do so, we first determined specific thresholds for each item which allowed to discriminate patients according to their level of independence for each specific ability evaluated by each of these items (Table 2).^{18,19} Failure to reach the specified functional threshold for one or more individual abilities (which each refer to a specific item in the questionnaire) thus created the aforementioned binary functional outcome variable: Functional independence *versus* non-Functional independence. Simply put, a score lower than the specified threshold on one or more items categorized an individual as having not achieved functional independence.

In contrast, if a patient reached the functional thresholds for all individual items in the questionnaire, they were considered to have achieved functional independence. All SCIM questionnaires were administered during the routine follow-up visits one year after the tSCI.

Table 2. The threshold to determine Functional Independence on the SCIM scale items based on the WHO definition of functional independence.

SCIM – Items		Non-Functional Independence	Functional Independence
Self-care	Feeding (question 1)	<2	≥ 2
	Bathing (questions 2A and 2B)		
	Dressing (questions 3A and 3B)		
	Grooming (question 4)		
Respiration and sphincter management	Respiration (question 5)	<8	≥ 8
	Sphincter management-Bowel (question 7)		
	Sphincter management-Bladder (question 6)	<9	≥ 9
	Use of toilet (question 8)	<4	≥ 4
Mobility (bedroom and bathroom)	Mobility in bed and prevention of pressure sores (question 9)	<4	≥ 4
	Transfers bed-wheelchair (question 10)	<1	≥ 1
	Transfers wheelchair-toilet-tub (question 11)		
Mobility (indoors and outdoors, on even surface)	Mobility indoors (question 12)	<2 or=3	=2 or ≥ 4
	Mobility for moderate distance (question 13)		
	Mobility outdoors (question 14)		
	Stair management (question 15)	<2	≥ 2
	Transfers wheelchair-car (question 16)	<1	≥ 1
Transfers ground-wheelchair (question 17)			

WHO: World Health Organization

7.3.3. Statistical analysis

Descriptive statistics were first used to characterize the study sample. Continuous variables were reported as means and standard deviations, while categorical variables were reported as proportions and expressed in percentages. The variations in SCIM total score and functional independence were examined in relation to the initial and final AIS grades. Bilateral Student t-tests were used to compare the mean SCIM total score between patients who achieved AIS grade conversion and patients who failed to do so, and between various patients according to their final AIS grade at the one-year follow-up. A Chi-square test was performed to compare the final AIS grades of individuals who achieved functional independence to those who did not manage this outcome. A Chi-square test was also used to estimate whether the initial and final AIS grades were independent of the mechanism of injury.

Finally, using multivariable regression, we analyzed the association between the independent variables and the SCIM one year after tSCI. First, we derived a list of relevant and available independent variables; secondarily, we assessed the association between the independent variables and the outcome in bivariate analysis. Only those significantly associated with the outcome at the bivariate level were introduced in the multivariate model. The following independent variables were analyzed: age, sex, body mass index, Injury Severity Score, mechanism of injury, time from injury to surgery, NLI (paraplegia *versus* tetraplegia), AIS grade at admission, and AIS grade at the one-year follow-up. Alpha (α) was set at 0.05, and all statistical procedures were performed with IBM SPSS version 26.

7.4. Results

Characteristics of participants

Of the 224 SCI individuals who had an initial neurological examination, 182 had complete follow-up neurologic data, and 168 presented one-year SCIM total score data and were thus included in our analyses. There were no significant differences in baseline characteristics between the included group, and the group lost to follow-up. Table 3 shows the baseline socio-demographic and clinical characteristics of individuals included in this study. The average age was 48.5 ± 18.8 years, and the male patients represented 77.4%. Age was not significantly different across different initial AIS grades ($P=0.102$). However, at a one-year follow-up, individuals with motor-incomplete injury (AIS C and D) were significantly older than those with a motor-complete injury (AIS A and B) ($P<0.001$). Furthermore, individuals with tetraplegia were significantly older than individuals with paraplegia (53.4 ± 18.0 and 42.5 ± 18.0 years, respectively, $P<0.001$). Overall, at one year, there was no significant difference in the mean SCIM total score between the tetraplegic and paraplegic groups (77.9 ± 27.93 and 78.72 ± 20.36 , respectively, $P=0.832$).

Table 3. Baseline characteristics of individuals with tSCI.

Characteristics	Number (%) n=168	Tetraplegia n=93	Paraplegia n=75
Sex			
Female	38 (22.6)	20 (21.5)	18 (24.0)
Male	130 (77.4)	73 (78.5)	57 (76.0)
Age (mean \pm sd)	48.5 \pm 18.8	53.4 (18.0)	42.5 (2.1)
AIS grade			
A	56 (33.3)	19 (20.4)	37 (49.3)
B	16 (9.5)	9 (9.7)	7 (9.3)
C	24 (14.3)	13 (14.0)	11 (14.7)
D	72 (42.9)	52 (55.9)	20 (26.7)
Neurological level of injury			
Cervical (C1-C8)	91 (54.2)		
Thoracic (T1-T12)	42 (25)		
Lumbar (L1-L2)	35 (20.8)		
Mechanism of injury			
Fall	69 (41.1)	41 (44.1)	28 (37.3)
Traffic accident	53 (31.5)	31 (33.3)	22 (29.3)
Sports	32 (19.0)	14 (15.1)	18 (24.0)
Assault	8 (4.8)	4 (4.3)	4 (5.3)
Other	6 (3.6)	3 (3.2)	3 (4.0)
Time from injury to baseline neurological exam (h)			
0 - 4	68 (40.5)	30 (17.9)	38 (22.6)
>4 - 8	29 (17.3)	18 (10.7)	11 (6.6)

>8 - 24	16 (9.5)	11 (6.6)	5 (2.9)
>24 – 72			

AIS: American Spinal Injury Association Impairment Scale, tSCI: traumatic Spinal Cord Injury.

We examined the existence of an association between the mechanism of injury and the initial AIS grade (motor-complete *versus* incomplete), the one-year AIS grade, and the total SCIM score. Our results show no association between the mechanism of injury and the initial AIS grade (Chi-square=0.488, ddl=4, P=0.975) (Figure 1) or the one-year AIS grade (Chi-square=0.588, ddl=4, P=0.964). On average, individuals who sustained an injury from sports presented a lower SCIM score at one year than other etiologies. However, this difference was not statistically significant (P=0.961). Finally, there was no association between the time from injury to surgery and the SCIM at one year.

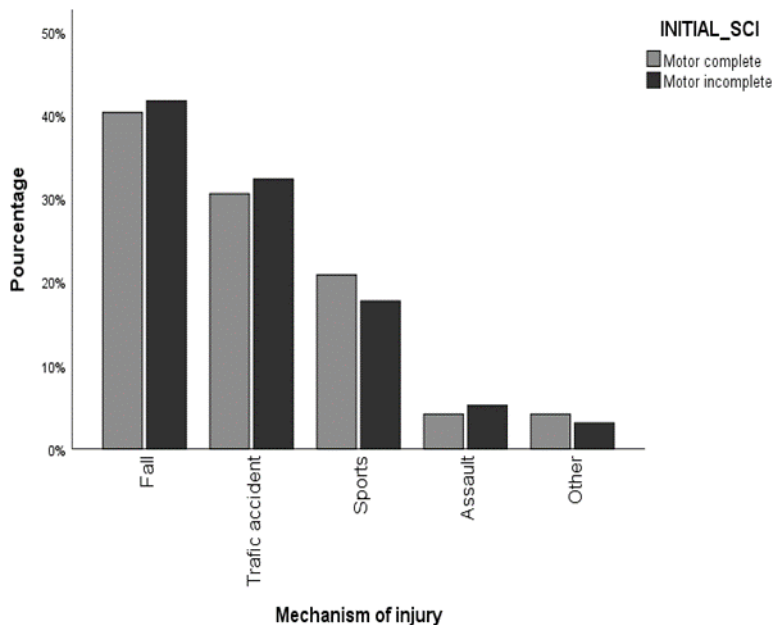


Figure 1. Initial SCI according to the mechanism of injury.

Association between Initial AIS grade, one-year AIS grade, and SCIM total score

A conversion of at least 1 AIS grade at one year was observed in 45.1% of our cohort. More specifically, 39.3%, 68.8%, 95.8%, and 29.2% of individuals with initial AIS grades A, B, C, and D, respectively, achieved this outcome (Table 4). Furthermore, at a one-year follow-up, paraplegic patients presented a higher proportion of motor-complete SCI (AIS A/B=46.6%) than did their tetraplegic counterparts (AIS A/B=11.8%).

Table 4. Distribution of individuals according to the initial and one-year AIS grades (n=168)

		Follow-up AIS grade					AIS grade Improvement n (%)
		A	B	C	D	E	
A. All sample							
Initial grade	AIS A (n=56)	34	7	5	10	0	22 (39.3)
	B (n=16)	1	4	4	7	0	11 (68.8)
	C (n=24)	0	0	1	21	2	23 (95.8)
	D (n=72)	0	0	0	51	21	21 (29.2)
	Total	35	11	10	89	23	
B. Tetraplegia							
Initial grade	AIS A (n=19)	5	4	4	6	0	14 (73.7)
	B (n=9)	0	2	3	4	0	7(77.8)
	C (n=13)	0	0	1	12	0	12(92.3)
	D (n=52)	0	0	0	38	14	14(26.9)
	Total	5	6	8	60	14	
C. Paraplegia							
Initial grade	AIS A (n=37)	29	3	1	4	0	8(21.6)
	B (n=7)	1	2	1	3	0	4(57.1)
	C (n=11)	0	0	0	9	2	11(100)
	D (n=20)	0	0	0	13	7	7(35.0)
	Total	30	5	2	29	9	

AIS: American Spinal Injury Association Impairment Scale

As shown in Table 5, the AIS grade at the initial neurological examination was significantly associated with the one-year SCIM total score. In individuals with motor-complete injury (AIS grades A and B) at admission, the occurrence of a 1 AIS grade conversion did not significantly

improve the functional outcome at one-year follow-up (P=0.174 and P=0.063, respectively) compared to those with no conversion (Table 5). Surprisingly, the functional status of individuals with a final AIS grade C was not better than that of individuals with a final AIS grade A or B.

Individuals with initial AIS grade C and who improved at least 1 AIS grade presented significantly increased SCIM score (P=0.009) compared to those without conversion. As expected, initial AIS grade D (with or without conversion) was associated with a significantly higher SCIM score than initial AIS grades A, B, or C (P<0.001).

Table 5. One-year SCIM score (mean ± sd) based on the initial and final AIS grades.

		Follow-up AIS grade					
		A	B	C	D	E	
A. All	Initial AIS grade	A	55.8±19.3	51.3±23.8	36.0±17.3	80.0±19.6	-
		B	59.0±0	53.2±23.8	47.5±20.1	78.6±18.3	-
		C	-	-	27.0±0	85.1±20.1	100
		D	-	-	-	94.3±8.3	99.2±1.9
B. Tetraplegia	Initial AIS grade	A	28.2±16.	41.8±28.5	30.0±12.5	70.8±20.8	-
		B	6	31.0±16.9	42.0±20.7	73.5±21.7	-
		C	-	-	27.0±0	78.7±24.4	-
		D	-	-	-	93.47±8.9	99.1±2.2
C. Paraplegia	Initial AIS grade	A	60.6±15.	64.0±8	60.0±0	93.75±3.8	-
			4				

AIS grade	B	59.0±0	72.5±14.8	64.0±0	85.3±13.3	-
	C	-	-	-	93.8±7.1	100.0
	D	-	-	-	96.6±5.9	99.6±1.1

Overall, individuals who achieved a final AIS grade D had a significantly higher SCIM score than those who did not achieve an AIS grade D ($P < 0.001$) (Figure 2). In terms of functional status, there was no difference between AIS grade A and B. After distinguishing the conversion of 1 AIS grade and more than 1 AIS grade, there was no significant difference in the SCIM between individuals with initial AIS grade A or C ($P = 0.268$ and $P = 0.319$, respectively). However, for those with an initial AIS grade B, there was a significant difference in the SCIM score between individuals who improved 1 AIS grade and those who improved more than 1 AIS grade ($P = 0.028$).

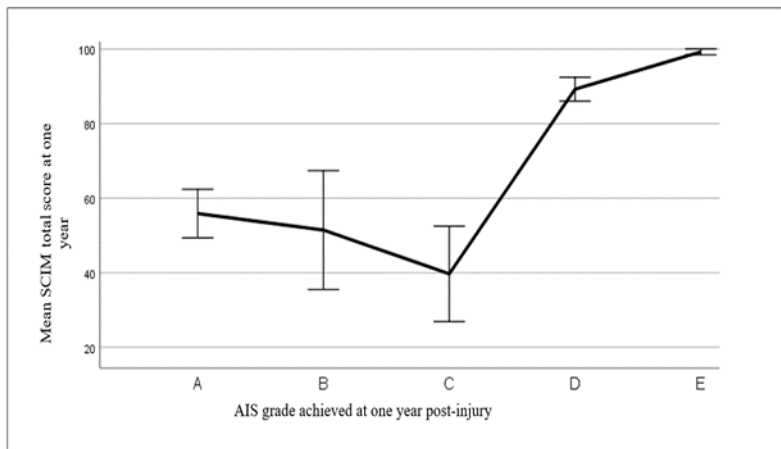


Figure 2. The mean plot of the SCIM total score based on the AIS grade reached one year after the injury. Error bars represent 95% confidence intervals. There was a significant difference in the recovered total SCIM score between individuals who achieved an AIS grade of at least D at

follow-up and individuals with final AIS grade of A, B, or C, regardless of the initial grade. There was no significant difference in total SCIM score between individuals with final AIS grades of A, B, or C.

About 51% of individuals recovered functional independence at a one-year follow-up (Table 6). There was no significant difference between those who regained functional independence and those who did not in terms of age (49.3 ± 19.0 and 48.2 ± 18.8 years respectively, $P=0.745$), sex (proportion of male: 75.3% and 79.5% respectively, $P=0.513$), and NLI (proportion of tetraplegia: 60.0 % and 50.6% respectively, $P=0.221$). Table 6 shows that, regardless of their initial AIS grade, 74.1% (83/112) of individuals who achieved at least AIS grade D at one year recovered functional independence, compared to 3.6% (2/56) in those who failed to do so and presented either AIS grades A, B, or C at this time point ($P<0.001$).

Table 6. Number (%) of individuals who reached, or not functional independence based on the final AIS grade.

All sample		Non-FI, n (%)	FI, n (%)
	AIS ABC (n=56)	54 (96.4)	2 (3.6)
One year	AIS DE (n=112)	29 (25.9)	83 (74.1)
AIS grade	Total	83	85
Tetraplegia		Non-FI, n (%)	FI, n (%)
	AIS ABC (n=19)	19 (100)	0 (0)
One year	AIS DE (n=74)	23 (31.1)	51 (68.9)
AIS grade	Total	42	51
Paraplegia		Non-FI, n (%)	FI, n (%)
	AIS ABC (n=37)	35 (94.6)	2 (5.4)

One year	AIS DE (n=38)	6 (15.8)	32 (84.2)
AIS grade	Total	41	34

Multivariate regression analysis

From the eight independent variables included in the bivariate analyses, only three were significantly associated with the final SCIM score and were thus included in the multivariable regression. The best model for the SCIM score at one year included the initial AIS grade D and the final AIS grades D and E (R-squared =0.741). However, only the final AIS grade D ($\beta= 3.716$; 95%CI: 2.77, 4.66) and the final AIS grade E ($\beta= 4.422$, 95%CI: 2.91,5.93) were significantly associated with the final SCIM score (Table 7).

Table 7. The multivariable regression analysis of the factors associated with the SCIM^a score.

Variables	Coefficient	Standard error	95% CI
Intercept	2.956	0.327	0.03 – 2.79
Initial AIS grade D	1.504	0.519	0.46 – 2.55
Final AIS grade D	3.716	0.470	2.77 – 4.66
Final AIS grade E	4.422	0.753	2.91 – 5.93

R-squared = 0. 741 Mallows Cp Statistic = 3.36 Durbin-Watson: 1.69

AIS: American Spinal Injury Association Impairment Scale, SCIM: Spinal Cord Independence Measure.

^aTo make SCIM score distribution approximately normal, we transformed it with the following formula: $SCIM_{transformed}=10-\text{Square root}(101-SCIM)$. $SCIM=101-(10-SCIM_{transformed})^2$.

^b Dummy variables were created from the Initial and Final AIS grades using AIS A as reference.

7.5. Discussion

This study evaluated the association between the one-year AIS grade and the global functional status or functional independence recovery. The results support the hypothesis that achieving a final AIS grade of at least D is associated with significant improvement of functional outcome at one year after tSCI. The two-level scale to assess independence was developed to focus on the functional target to reach for being independent, regardless of the initial neurological deficit, and was validated for both tetraplegic and paraplegic patients.¹⁸

The effort to link neurological improvement to the recovery of independence has been observed in other studies.^{12,5,20} However, these studies assessed various aspects of functional outcomes, such as the walking ability¹² and the Berg Balance Scale.²⁰

Our analyses showed that reaching at least a final AIS grade of D was more meaningful in terms of improved global functional status than lower AIS grades (A, B, C), as reflected by the significantly higher SCIM score and the increased likelihood of achieving functional independence observed in individuals who reached this specific AIS grade. Therefore, patients who achieved a final AIS grade of at least D were more likely to recover functional independence compared to counterparts who remained with final AIS grade A, B, or C. However, we stress that achieving a final AIS grade of D should not be systematically considered as a primary endpoint since, realistically, not all SCI patients have the potential to convert up to such a grade. In addition, the AIS grade still remains a relatively insensitive outcome.

Our analyses did not show any significant association between the SCIM score and several independent variables included in our study (mechanism of injury, NLI, sex, body mass index, and Injury Severity Score). Overall, the proportion of each AIS grade at admission was in line with that reported in other studies.^{21,22} As shown by Thompson and colleagues, over time, there is a relatively increasing incidence of incomplete injuries, especially AIS grade D, and decreased motor-complete injuries.²² When considering only individuals who receive rehabilitation services after tSCI, there is a high proportion of motor-complete injuries. However, when including patients who did not receive inpatient rehabilitation – as is the case in the present study – there is a higher proportion of individuals with AIS grade D.

In this study, the proportion of individuals who converted from AIS grade A to incomplete injury during the first year slightly exceeded that previously published literature analyzing earlier cohorts.^{3,23,24,25,26} This finding confirms the trend of increasing conversion rates from complete to incomplete SCI over recent years reported by Marino *et al.*²⁷ The latter found that conversion from AIS A to incomplete injury increased from 11.4% (1995-1997) to 30.5% (2013-2015) in all injury levels, and from 17.6% (1995–1997) to 50.0% (2013–2015) in individuals with cervical injuries.

The increased percentage of AIS grade conversion may be explained by medical, surgical, and rehabilitation care progress in the last decades. For example, there has been a recent paradigm shift for the timing of surgery supported by studies showing the effectiveness of early surgical intervention within the concept of "time is spine"^{28,29}, and renewed efforts for the

implementation of organizational adjustments to provide an efficient process of careful and rapid transfers of individuals with acute tSCI to specialized services.^{9,30.}

This study did not compare subgroups according to the initial neurological examination timing. However, the high conversion rate may also be due to some other factors, including the timing of the initial examination, since it was shown that variability in the time of examination after tSCI influences the long-term neurological outcomes.³¹

In contrast to some studies, we did not find any significant difference in the mean SCIM total score at one year between tetraplegic and paraplegic individuals. Indeed, some reports have suggested that functional recovery can differ according to the neurological level of injury in patients with cervical, thoracic, and thoracolumbar injuries.³² The higher percentage of motor-complete SCI in the paraplegic group of our cohort may explain the lower mean SCIM score in this group and the resulting absence of any difference with the mean SCIM score of tetraplegic individuals. However, our findings are consistent with those reported by Van Hedel and Curt³³ from analyses of the EMSCI data. Their paper also reported that the injury level did not significantly correlate with the SCIM total score in paraplegic patients. A final possible explanation for this finding could also be the limited AIS grade conversion rate in our paraplegic group compared to the tetraplegic group. In addition, the breakthroughs in developing technical aids contribute to improving functional status in tetraplegic patients.

The results showed that individuals who initially presented with motor-complete injuries (AIS grade A or B) and remained with motor-complete injuries after one year had limited function, as expressed by their SCIM score and low probability of achieving functional independence.

This finding is in accordance with previous studies, showing that a very severe neurological impairment is associated with decreased functional abilities.^{14,32} Surprisingly, our study showed that individuals with a final AIS grade C did not improve their global functional status compared to those with motor-complete injury at a one-year follow-up. There was a decline in SCIM total score regardless of the AIS grade conversion for individuals with final AIS grade C. We observed the same trend after splitting the sample into two groups, according to NLI (paraplegia *versus* tetraplegia). When analyzing our entire sample, we noticed that age was not statistically different across all admission AIS grades. However, after splitting the sample, we observed that in tetraplegic patients, those who presented an AIS grade C at one year were older than those who remained A or B. Older Age is associated with poor functional outcomes as observed in the tetraplegia group. It is known that elderly individuals have more difficulty translating neurological improvements into functional changes.³⁴

In contrast, we found that the achievement of an AIS grade D was associated with a significant increase in both total SCIM score and the likelihood of reaching functional independence, despite the high proportion of tetraplegia (68.4% *versus* 35.6%) and increased age (52.7±18.2years *versus* 45.1±18.1 years) in this group. This finding further highlights the crucial role of the final grade on the recovery of functional independence.

Although the improvement from motor-complete to incomplete injury has previously been correlated with some clinical benefits such as a decreased incidence of pressure injuries^{7,8} and rehospitalizations¹⁰, in addition to improved bladder/bowel awareness⁹, our results suggest that recovery of functional independence is more likely to occur in patients who manage a conversion to a final AIS grade D.

Study limitations

There are several limitations to this work. First, we only considered the SCIM total score to assess the recovery of functional independence after tSCI. We could also have used another scale or other subscores of the SCIM total score. We acknowledge that functional improvement may not be fully assessed using just the total score. Second, there are other factors – independent of any neurological recovery - such as the type, timing, and duration of training that influence the recovery of function and were not analyzed in this study. Third, the ASIA motor scores data (total, upper- and lower extremities) were not included in our analyses. This paper evaluated the association between the AIS grade conversion or the final grade and the functional status. However, studying the motor scores in future studies would be valuable for determining whether it is possible to identify specific criteria for motor scores that are clinically meaningful.

Moreover, researchers use multiple measures to assess neurological and functional improvement in practice, and this study did not intend to replace several outcomes measures with a single measure.

Finally, our sample was skewed in terms of injury severity (NLI and AIS grade). However, NLI was not associated with the outcome at the univariate level, and the potential confounding effect of the initial AIS grade was mitigated using multivariable analysis. We acknowledge that our results are drawn from a single center, and validation in a larger multicentric sample may be needed.

7.6. Conclusion

Although the conversion of at least 1 AIS grade occurred in most tSCI individuals of our cohort, only those who reached a final AIS grade of D presented better global functional status and were more likely to achieve functional independence compared to those who remained with an AIS grade A, B, or C. The conversion of at least 1 AIS grade was not found to correlate with functional outcomes in all individuals with tSCI. Therefore, patients with a final AIS grade D or better at one year represent a specific group with significantly better functional status than other final AIS grades, regardless of how many grades they converted.

Data availability

The data analyzed in this study are available from the corresponding author on request.

Acknowledgments

We would like to thank Jean-Bégin, Geneviève Leblanc, and the whole team at the Spinal Cord Research Unit of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal for their contribution to this study.

Data were collected as part of the Praxis Spinal Cord Injury Registry.

Key points:

- Only individuals who achieved at least an AIS grade D had significantly higher SCIM total score at one-year follow-up than those who did not reach AIS grade D (89.3 ± 15.2 and 52.1 ± 20.4 respectively, $P < 0.001$), and were more likely to recover functional independence regardless of their initial grade and the number of grades converted.
- The conversion of AIS grade did not correlate with improvement in functional outcomes in all tSCI patients.

References

1. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Pouw MH, Van de Meent H. ASIA impairment scale conversion in traumatic SCI: is it related with the ability to walk? A descriptive comparison with functional ambulation outcome measures in 273 patients. *Spinal Cord*. 2009;47(7):555-60.
2. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(5):1499-504.
3. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord*. 2007;45(3):190-205.
4. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 2007;45(3):206-21.
5. Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, Curt A, Steeves JD. Relationship between motor recovery and independence after sensorimotor-complete cervical spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(9):1064-71.
6. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *The journal of spinal cord medicine*. 2011;34(6):535-46.

7. Brienza D, Krishnan S, Karg P, Sowa G, Allegretti AL. Predictors of pressure ulcer incidence following traumatic spinal cord injury: a secondary analysis of a prospective longitudinal study. *Spinal Cord*. 2018;56(1):28-34.
8. Scheel-Sailer A, Wyss A, Boldt C, Post MW, Lay V. Prevalence, location, grade of pressure ulcers and association with specific patient characteristics in adult spinal cord injury patients during the hospital stay: a prospective cohort study. *Spinal Cord*. 2013;51(11):828-33.
9. Aimetti AA, Kirshblum S, Curt A, Mobley J, Grossman RG, Guest JD. Natural history of neurological improvement following complete (AIS A) thoracic spinal cord injury across three registries to guide acute clinical trial design and interpretation. *Spinal Cord*. 2019;57(9):753-62.
10. Dukes EM, Kirshblum S, Aimetti AA, Qin SS, Bornheimer RK, Oster G. Relationship of American Spinal Injury Association Impairment Scale Grade to Post-injury Hospitalization and Costs in Thoracic Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*. 2018;83(3):445-51.
11. Lysack C, Zafonte C, Neufeld S, Dijkers M. Self-Care Independence After Spinal Cord Injury: Patient And Therapist Expectations And Real Life Performance. *The journal of spinal cord medicine*. 2001;24:257-65.
12. Scivoletto G, Tamburella F, Laurenza L, Molinari M. The spinal cord independence measure: how much change is clinically significant for spinal cord injury subjects. *Disabil Rehabil*. 2013;35(21):1808-13.

13. Buehner JJ, Forrest GF, Schmidt-Read M, White S, Tansey K, Basso DM. Relationship Between ASIA Examination and Functional Outcomes in the NeuroRecovery Network Locomotor Training Program. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(9):1530-40.
14. Lee BA, Leiby BE, Marino RJ. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016;39(1):67-76.
15. American Spinal Injury Association. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, revised 2019; Richmond, VA.
16. Ditunno JF, Jr., Cohen ME, Hauck WW, Jackson AB, Sipski ML. Recovery of upper-extremity strength in complete and incomplete tetraplegia: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(4):389-93.
17. Itzkovich M, Shefler H, Front L, Gur-Pollack R, Elkayam K, Bluvshstein V, et al. SCIM III (Spinal Cord Independence Measure version III): reliability of assessment by interview and comparison with assessment by observation. *Spinal Cord.* 2018;56(1):46-51.
18. Richard-Denis A, Thompson C, Thiong J-M. Determining Complete Functional Independence in Patients with a Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: Proposal of a Two-Level Scale Based on the Spinal Cord Independence Measure. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2017;05.
19. World Health Organization center for health development. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Ageing and health technical report. Geneva (Switzerland); WHO: 2004.

20. Lorenz DJ, Datta S, Harkema SJ. Longitudinal Patterns of Functional Recovery in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Receiving Activity-Based Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(9):1541-52.
21. Cheng CL, Plashkes T, Shen T, Fallah N, Humphreys S, O'Connell C, et al. Does Specialized Inpatient Rehabilitation Affect Whether or Not People with Traumatic Spinal Cord Injury Return Home? *J Neurotrauma.* 2017;34(20):2867-76.
22. Thompson C, Mutch J, Parent S, Mac-Thiong J-M. The changing demographics of traumatic spinal cord injury: An 11-year study of 831 patients. *J Spinal Cord Med.* 2015;38(2):214-23.
23. Marino RJ, Burns S, Graves DE, Leiby BE, Kirshblum S, Lammertse DP. Upper- and Lower-Extremity Motor Recovery After Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: An Update From the National Spinal Cord Injury Database. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(3):369-75.
24. McKerracher L, Anderson KD. Analysis of recruitment and outcomes in the phase I/IIa Cethrin clinical trial for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(21):1795-804.
25. Aarabi B, Harrop JS, Tator CH, Alexander M, Dettori JR, Grossman RG, et al. Predictors of pulmonary complications in blunt traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(1 Suppl):38-45.
26. Spiess MR, Muller RM, Rupp R, Schuld C, van Hedel HJ. Conversion in ASIA impairment scale during the first year after traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2009;26(11):2027-36.

27. Marino RJ, Leff M, Cardenas DD, Donovan J, Chen D, Kirshblum S, et al. Trends in Rates of ASIA Impairment Scale Conversion in Traumatic Complete Spinal Cord Injury. *Neurotrauma reports*. 2020;1(1):192-200.
28. Goulet J, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. The use of classification and regression tree analysis to identify the optimal surgical timing for improving neurological outcomes following motor-complete thoracolumbar traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2020.
29. Facchinello Y, Richard-Denis A, Beauséjour M, Thompson C, Mac-Thiong JM. The use of classification tree analysis to assess the influence of surgical timing on neurological recovery following severe cervical traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2018;56(7):687-94.
30. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2018;30(1):1-18.
31. Evaniew N, Sharifi B, Waheed Z, Fallah N, Ailon T, Dea N, et al. The influence of neurological examination timing within hours after acute traumatic spinal cord injuries: an observational study. *Spinal Cord*. 2020;58(2):247-54.
32. Högel F, Mach O, Maier D. Functional outcome of patients 12 and 48 weeks after acute traumatic tetraplegia and paraplegia: data analysis from 2004–2009. *Spinal Cord*. 2012;50(7):517-20.
33. Van Hedel HJA, Curt A. Fighting for each segment: Estimating the clinical value of cervical and thoracic segments in SCI. *J Neurotrauma*. 2006;23(11):1621-31.

34. Jakob W, Wirz M, van Hedel HJ, Dietz V. Difficulty of elderly SCI subjects to translate motor recovery--"body function"--into daily living activities. *J Neurotrauma*. 2009;26(11):2037-44.

Chapitre 8 – Discussion

L'objectif de ce travail consistait à étudier les variables de la phase aiguë d'une LTME, prédictives de la récupération neurofonctionnelle à long terme, puis identifier les profils d'amélioration neurologique associés à une amélioration fonctionnelle significative ; profils qui peuvent être utilisés pour orienter la pratique clinique. Chacun des trois articles de ce travail a traité d'un aspect spécifique de cet objectif général. Ces résultats nous ont permis de valider nos trois hypothèses spécifiques et démontrer que : (1) il existe des variables de la phase aiguë d'une lésion médullaire traumatique significativement associées aux résultats neurologiques chroniques et qui peuvent être utilisées pour prédire ces résultats à long terme chez les blessés médullaires adultes, (2) il existe des variables neurologiques initiales qui, à certains seuils, sont susceptibles de prédire le statut fonctionnel global chronique suivant une lésion médullaire traumatique, et (3) il existe différents profils d'amélioration neurologique associés à différents niveaux de récupération fonctionnelle et qui peuvent être utilisés dans la pratique.

Dans un premier temps, pour vérifier notre première hypothèse et atteindre le premier objectif spécifique, nous avons appliqué une méthodologie rigoureuse à toutes les étapes de la réalisation de la revue systématique. Notamment, nous avons procédé à une co-sélection des études et co-extraction des données, en vue de garantir la fiabilité du processus de collecte de données. De plus, nous avons suivi les lignes directrices PRISMA pour rapporter nos résultats de façon valide. Les résultats de cette synthèse systématique ont démontré le rôle déterminant de certaines variables collectées à la phase d'hospitalisation aiguë dans la prédiction des résultats neurologiques chroniques. Il faut noter que, parmi toutes les variables

identifiées, les caractéristiques lésionnelles cliniques initiales occupent une place centrale dans la prédiction, et ce, quel que soit le type de résultat neurologique considéré. Plus précisément, la sévérité de la lésion neurologique initiale telle que mesurée par l'échelle de sévérité AIS s'est révélée être le plus important prédicteur du statut neurologique à long terme, les lésions plus sévères à l'admission étant associées à un mauvais pronostic neurologique à long terme. D'autres variables, en l'occurrence, le score moteur initial, le niveau neurologique initial ainsi que les anomalies du signal intramédullaire telles qu'observées à la résonance magnétique étaient également des prédicteurs importants de l'avenir neurologique du blessé médullaire. Ces prédicteurs très objectifs et non affectés par les autres facteurs de la phase aiguë tels que l'altération des fonctions supérieures du patient ou la sédation, ont une grande valeur non seulement dans la détermination de la sévérité de la lésion médullaire mais aussi dans la prédiction des résultats neurologiques, particulièrement lorsqu'ils sont combinés aux caractéristiques cliniques de la lésion médullaire.(179-181)

Bien que le statut neurologique initial ait démontré un rôle déterminant, les autres facteurs comme l'âge du patient au moment de la lésion, le type de lésions vertébrales, les autres lésions associées et le délai entre le trauma et la chirurgie ont également été trouvés prédicteurs non négligeables des résultats à long terme. Cependant, le rôle de ces autres facteurs semble être influencé par la sévérité lésionnelle, tel que démontré dans certaines études.(182) Toutefois, il n'existe pas encore à ce jour des études ayant spécifiquement évalué les effets d'interaction entre ces derniers prédicteurs et le statut neurologique dans la prédiction de résultat neurologique chronique.

Lors de la construction des modèles de prédiction, souvent, il existe plus de prédicteurs disponibles que le chercheur ne souhaite inclure dans le modèle final. Par conséquent, il existe une variété d'approches de sélection des variables pertinentes présentant chacune des forces et des faiblesses.(183) Comme discuté dans le premier article, la littérature suggère une grande variabilité de sous-ensemble des prédicteurs arbitrairement inclus dans les modèles de prédiction des résultats neurologiques suivant une LTME, rendant ainsi difficile la comparaison de la performance de ces modèles. Dans notre travail, le recours à la taxonomie proposée par Ebell pour classifier les prédicteurs selon les données probantes est une contribution pour la pratique. En effet, cette méthode nous a permis de regrouper les prédicteurs en quatre catégories selon l'importance de leur capacité prédictive telle que démontrée dans la littérature. Plus l'association d'une variable indépendante initiale avec le résultat neurologique à long terme est démontrée par plusieurs études de bonne qualité méthodologique, plus cette variable est considérée comme un prédicteur important du résultat, et devrait être inclus dans le modèle de prédiction lorsque disponible. La faiblesse de cette approche réside dans le fait que, la taxonomie proposée par Ebell n'est pas aussi très détaillée dans son évaluation de la qualité méthodologique des études individuelles comparativement à d'autres classification, comme par exemple celle du Centre for Evidence-Based Medicine. Malgré cela, sa capacité de pouvoir catégoriser l'effet d'un prédicteur comme constant ou inconstant à travers les différentes études est un grand avantage.(184, 185) Ces résultats permettent donc aux chercheurs de choisir judicieusement les variables indépendantes à privilégier lors de la construction de modèles prédictifs pour des résultats neurologiques spécifiques.

En plus de répertorier les prédicteurs associés aux résultats neurologiques spécifiques, ce travail a également identifié les études ayant évalué quelques nouveaux prédicteurs émergents tels que les biomarqueurs sanguins et céphalorachidiens dont certains ont démontré une association significative avec les résultats neurologiques à long terme, bien que non encore suffisamment étudiés.(179, 186-188) Ces prédicteurs émergents présentent un intérêt particulier lorsqu'un examen neurologique initial fiable est difficile à obtenir dans les trois jours suivant la survenue de la lésion médullaire à cause de l'altération des fonctions supérieures des patients. Leur disponibilité pourrait constituer une alternative à l'échelle de sévérité AIS initiale dans la prédiction de l'état neurologique à long terme par le clinicien. Il y a donc nécessité d'étudier davantage le rôle de ces biomarqueurs sériques et céphalorachidiens de la phase aigüe dans la détermination de l'avenir neurologique des blessés médullaires.

L'examen neurologique initial du blessé médullaire permet généralement d'obtenir un grand nombre de variables simples ou composées, évaluant chacune un aspect donné de la fonction neurologique du patient. Outre la grande variabilité observée dans le choix de prédicteurs utilisés dans la prédiction des résultats neurofonctionnels, leur importance relative et leur point de coupure nécessaires à une bonne catégorisation des patients ne font pas non plus l'unanimité dans les études publiées. Il en est de même des autres variables continues comme l'âge et le délai chirurgical. La littérature suggère par exemple que les sujets jeunes ou ceux opérés précocement après la survenue de la lésion médullaire ont un meilleur pronostic neurologique que les sujets d'un certain âge(88, 189-191) ou que ceux qui ont bénéficié d'une

chirurgie tardive.(77, 80, 81, 156) Toutefois, la limite d'âge à considérer pour le jeune âge, ou le délai chirurgical au-delà duquel la chirurgie peut être considérée comme tardive, ne sont pas clairement définis. À travers notre revue systématique de la littérature, nous avons démontré que les variables neurologiques initiales sont les plus grands prédicteurs des résultats neurologiques à long terme, et qu'il n'y a pas d'homogénéité quant au choix des points de coupure des variables continues, qu'elles soient neurologiques ou non. Pour contribuer à réduire ce fossé des connaissances, notre deuxième étude avait pour objectif de déterminer les variables neurologiques initiales les plus importantes dans la prédiction du résultat fonctionnel à long terme et de définir différents phénotypes de récupération fonctionnelle pouvant orienter la pratique. En outre, la méthode d'apprentissage utilisée, à savoir l'arbre de régression, nous a permis de définir les points de coupure à considérer sur ces variables les plus importantes, selon des critères d'optimisation de la classification des patients.

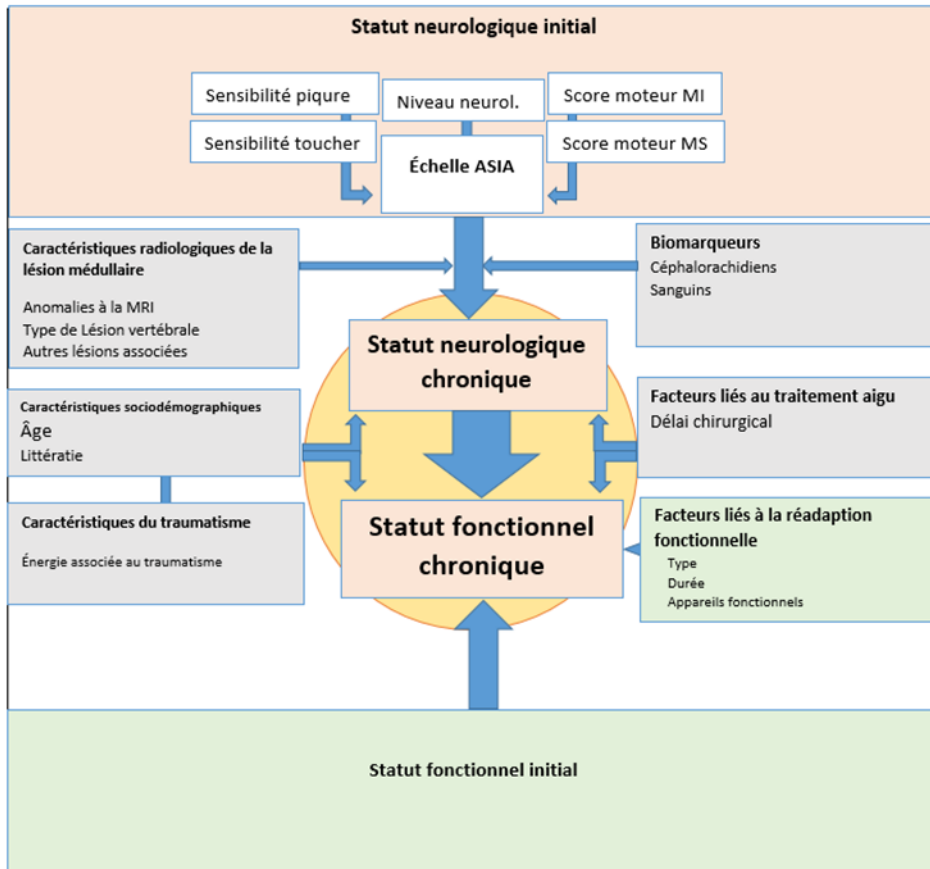


Figure 4. Prédicteurs de la récupération neurofonctionnelle après une LTME

Un cadre conceptuel bonifié illustre les différents prédicteurs (en périphérie) du statut neurofonctionnel chronique (au centre) après une LTME. Dans les quadrants en vert sont les facteurs théoriques provenant de la littérature et qui n'ont pas fait l'objet de ce travail. L'objectif ultime de toutes les interventions dans la phase aiguë et chronique d'une LTME est d'optimiser la récupération neurofonctionnelle du patient telle que représentée dans le cercle au milieu. Cependant plusieurs facteurs interagissent pour influencer cette récupération. En dehors de facteurs dont le rôle est bien documenté, il est nécessaire d'étudier la place des

biomarqueurs dans la prédiction du résultat neurologique, mais aussi (bien que sortant du cadre de ce travail) le rôle des facteurs liés à la réadaptation fonctionnelle intensive dans le statut neurofonctionnel chronique du blessé médullaire.

Bien que l'évaluation neurologique du blessé médullaire à l'aide de l'ISNCSCI dans les 72 heures suivant une LTME, tel que recommandé par le Consortium, donne un bon aperçu du résultat potentiel au long cours(92), il demeure encore difficile pour les cliniciens d'exploiter toutes les variables qui en découlent dans leur évaluation clinique. La problématique majeure associée à l'utilisation des variables neurologiques issues de l'évaluation initiale selon l'ISNCSCI se situe à deux niveaux. Premièrement, il y a le choix du sous-groupe des variables à utiliser dans la prédiction de la récupération. Une technique à laquelle les chercheurs et cliniciens recourent souvent pour la sélection des variables est basée sur les connaissances antérieures et l'opinion des experts. Cette stratégie de sélection des variables est souvent recommandée comme première étape pour sélectionner les candidats prédicteurs, qui seront ensuite soumis aux méthodes statistiques pour choisir les prédicteurs les plus associés à la variable cible.(192-194) En plus de sa non-reproductibilité, construire un modèle de prédiction en utilisant uniquement les variables sélectionnées sur base de cette stratégie a pour inconvénient le risque de laisser de côté les prédicteurs émergents non encore suffisamment étudiés, mais qui pourraient avoir un rôle significatif dans la prédiction de la variable cible.(183, 192, 193, 195, 196) Deuxièmement, il y a un manque de consensus quant aux points de coupures de ces variables susceptibles de classer les patients. Il y a donc nécessité d'étudier les variables neurologiques les plus importantes en fonction du type de résultat chronique à prédire. Les

résultats de la deuxième partie de ce travail ont confirmé le rôle prédominant des caractéristiques lésionnelles initiales dans la prédiction de la fonction globale à long terme, tout en déterminant leur ordre d'importance. En résumé, le recours à l'arbre de régression nous a permis de construire un modèle qui prédit le score total SCIM à la fin de la réadaptation intensive et de définir quatre phénotypes cliniques de l'issue fonctionnelle, phénotypes déterminés par trois variables neurologiques initiales à savoir, le score sensitif à la piqure, le score moteur des membres inférieurs et le score moteur des membres supérieurs. Lorsqu'appliqué à une cohorte de validation temporelle de 62 patients suivis à une autre période, le modèle de régression a donné les mêmes résultats que dans la cohorte de développement originale. Le rôle de ces variables dans la prédiction de la fonction globale a déjà été démontré dans d'autres études.(158, 197, 198) Cependant, notre méthode d'analyse choisie présente un grand avantage car elle nous a permis d'obtenir un seuil de coupure objectif sur chacune de ces variables indépendantes d'intérêt. Ces résultats suggèrent donc que la préservation de la sensibilité à la piqure (avec un score initial de 27 ou plus) est un prédicteur important d'un bon résultat fonctionnel à long terme. En outre, si cette préservation de la sensibilité initiale à la piqure est associée à un score moteur ASIA de membres inférieurs de 1,5 point, elle est donc prédictive d'un meilleur pronostic de la fonction globale à long terme telle que mesurée par le SCIM. Un score moteur de 1.5 aux membres inférieurs peut paraître petit, mais il traduit une fonction motrice au-delà d'une simple contraction musculaire. Dans les lésions motrices complètes, si la sensibilité à la piqure est préservée dans un dermatome donné, la récupération motrice dans le myotome correspondant peut être plus probable.(199) Ceci peut s'expliquer simplement par la proximité

anatomique des voies vertébrales correspondantes.(40) Toutefois, il est important de noter que la présence uniquement de la sensibilité à la pique, du score moteur des membres inférieurs et celui des membres supérieurs dans l'arbre de régression final ne signifie pas que d'autres composantes de l'ISNCSCI, notamment le grade AIS initial, et niveau neurologique lésionnel ne sont pas associées à la fonction globale à long terme. L'analyse de l'importance relative des variables a montré que toutes les composantes de l'examen neurologique initial réalisé selon les normes ISNCSCI sont associées au score total SCIM après la sortie de la réadaptation, mais les trois variables retenues dans le modèle de régression final sont des prédicteurs neurologiques les plus importants de la fonction à long terme. Il faut noter que le modèle de régression final retenu a été obtenu élaguant l'arbre de régression initial selon le paramètre de complexité qui minimise l'erreur de validation croisée (*cross-validation*). Cet ordre d'importance des variables neurologiques dans la prédiction de la fonction globale a été confirmé par les résultats de la forêt aléatoire, une autre méthode d'apprentissage automatique très performante en ce qui concerne aussi bien la sélection des variables indépendantes que le classement selon leur importance dans la prédiction d'une variable cible.(200, 201) Une des particularités de notre deuxième étude est le fait d'avoir inclus dans les analyses les six composantes de l'ISNCSCI – en plus des covariables potentielles – et d'avoir utilisé l'arbre de régression pour identifier non seulement les composantes les plus pertinentes, mais aussi définir les points de coupure objectifs de variables identifiées en vue de classer les blessés médullaires en fonction de leurs attentes en termes de statut fonctionnel à la sortie de la réadaptation intensive. Étant donné la multiplicité des facteurs qui concourent à la récupération fonctionnelle ainsi que le caractère rétrospectif de notre étude, il est

important de préciser qu'il s'agit ici de données de corrélation, qui n'impliquent pas de causalité. De cette manière, les résultats de ce deuxième article pointent le vide dans les connaissances concernant les mécanismes de récupération, mais identifient les plus importantes variables neurologiques initiales prédictives de la fonction globale à la sortie de la réadaptation intensive.

En ce qui concerne les variables sociodémographiques, l'âge est la variable qui a été la plus étudiée. Cependant, dans notre première étude nous avons démontré que son rôle dans la prédiction de la récupération neurologique était controversé, car certaines études ont rapporté que les résultats neurologiques à long terme étaient indépendants de l'âge alors que d'autres ont démontré que les patients jeunes étaient susceptibles d'avoir une bonne amélioration neurologique. Encore une fois, la variabilité dans la méthodologie et dans le choix de seuils de dichotomisation de l'âge a contribué à la controverse observée sur le rôle prédictif de l'âge sur les résultats neurologiques. En considérant la récupération fonctionnelle, notre deuxième étude fait apparaître l'âge comme l'une des variables importantes dans la détermination de la fonction à long terme. Ces résultats concordent avec d'autres études qui ont démontré que l'amélioration fonctionnelle à long terme était moindre chez les blessés médullaires d'un âge avancé.(151, 202, 203)

Les analyses de deux premiers articles de cette thèse ont porté principalement sur l'étude des prédicteurs aigus de l'évolution neurofonctionnelle au long cours. Le troisième article quant à lui s'est focalisé sur l'identification de profils neurologiques associés à une amélioration du statut fonctionnel global ou à la récupération de l'indépendance fonctionnelle et qui peuvent

être utilisés pour orienter la pratique. En effet, il ressort de la littérature que le changement de l'échelle de sévérité AIS représente le résultat neurologique le plus étudié par les cliniciens pour quantifier l'amélioration neurologique suivant une lésion médullaire.(36, 37) Toutefois, il n'y a pas de consensus sur le changement minimum de cette échelle, qui soit associé à une amélioration fonctionnelle significative pour le patient.

Dans certaines études analysées, le changement d'au moins un grade ASIA(204) est considéré comme une amélioration neurologique significative, alors que d'autres considèrent plutôt un changement de 2 grades ou plus.(186) Il est connu qu'un changement neurologique statistiquement significatif n'est pas forcément cliniquement bénéfique au patient sur le plan de l'amélioration fonctionnelle. Ainsi, notre troisième article tente d'établir un lien entre le résultat neurologique, plus précisément l'échelle ASIA, observé à un an de suivi et l'amélioration du statut fonctionnel global du patient.

Bien que l'amélioration du grade ASIA présente certains avantages, selon ces résultats, elle n'est pas toujours corrélée avec la récupération fonctionnelle chez tous les blessés médullaires. Seuls les patients qui atteignent au moins un grade final D ont une fonction globale améliorée, comparativement à ceux qui ne sont pas arrivés à D, et ce, peu importe leur grade initial ou le nombre de grades améliorés. En plus, les patients qui atteignent au moins un grade D sont plus susceptibles de récupérer leur indépendance fonctionnelle que ceux qui restent aux grades inférieurs. Nous avons donc pu définir deux profils de récupération neurologique associés chacun à un niveau d'amélioration fonctionnel spécifique. En termes d'indépendance fonctionnelle, ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative

entre les patients qui sont notés ASIA A et ceux ASIA B. De même, la conversion d'une lésion médullaire complète (ASIA A) vers une lésion incomplète ASIA B ou ASIA C ne s'accompagne pas d'amélioration du statut fonctionnel global du patient, en comparant avec ceux qui ont une lésion complète. Par conséquent, seuls les patients qui évoluent vers les grades ASIA D ou E ont une bonne récupération fonctionnelle telle que mesurée par le score SCIM total.

Encore une fois, ces résultats mettent en évidence le rôle crucial du grade ASIA final dans la récupération de l'indépendance fonctionnelle, quel que soit le nombre de conversions enregistrées. Toutefois, nous insistons sur le fait que cette étude ne suggère pas l'atteinte d'un grade ASIA final de D comme un critère d'évaluation principal qui devrait être utilisé systématiquement dans la recherche clinique, puisque dans la pratique, tous les blessés médullaires n'ont pas la même probabilité de conversion à un tel grade final. En outre, le changement de l'échelle ASIA reste un résultat relativement insensible, comparé à d'autres paramètres neurologiques recueillis à l'évaluation initiale comme le score moteur ASIA ou le niveau neurologique de la lésion.

Inspiré du modèle des déterminants de la santé, le cadre conceptuel présenté dans la section Méthodologie générale de cette thèse avait pour but de faciliter la compréhension de la diversité des facteurs qui influencent les résultats de santé des blessés médullaires, et dont certains présentent un rôle documenté dans la prédiction des résultats à long terme. L'ensemble du travail présenté dans cette thèse s'est focalisé sur l'étude des prédicteurs aigus liés aux caractéristiques du patient, de la lésion médullaire et de la prise en charge. Dans chacune des analyses présentées dans ce travail, bien que le rôle prédictif de nombreuses

variables différentes de la phase d'hospitalisation aigüe ait été évalué, les caractéristiques de la lésion neurologique initiale se sont révélées être les prédicteurs les plus importants de l'évolution du blessé médullaire, peu importe le type de résultat utilisé, qu'il soit neurologique ou fonctionnel. Il ressort de la littérature que toutes les variables neurologiques sont très rarement incluses en même temps dans les analyses, rendant ainsi difficile la possibilité de déterminer lesquelles sont les plus importantes dans la prédiction neurofonctionnelle. Par contre, l'inclusion de toutes ces variables neurologiques disponibles, en plus des covariables, dans nos analyses nous a permis d'en déterminer leur ordre d'importance. En outre, plutôt que de conclure que la sévérité lésionnelle initiale est le prédicteur le plus important de la récupération ; nous avons pu déterminer des seuils objectifs des variables neurologiques initiales associés aux résultats fonctionnels attendus.

L'échelle de sévérité AIS qui est souvent utilisée pour mesurer la sévérité lésionnelle initiale, est un outil fiable aux propriétés psychométriques intéressantes(205, 206) ; cependant il reste insensible aux petits changements neurologiques réalisés par le patient, contrairement à d'autres scores comme le score sensitif ou le score moteur qui sont plus précis, rapidement disponibles et susceptibles de capter même les plus petits changements enregistrés.(33, 34) Avec des points de coupure objectifs sur les variables initiales, nos résultats permettent donc d'informer les cliniciens des résultats fonctionnels attendus après la période de réadaptation intensive.

Dans les études précédentes, le score sensitif initial (toucher léger ou pique) n'a pas été systématiquement inclus dans les analyses, car la plupart des auteurs estiment que sa valeur

prédictive incrémentale, au-delà de celle de l'échelle de sévérité AIS, est très faible. Nos résultats démontrent que la préservation de la sensibilité initiale est un facteur pronostic important sur l'évolution du statut fonctionnel tel que mesuré par le score SCIM. Par conséquent, cette variable devrait être incluse dans les modèles destinés à prédire l'évolution neurofonctionnelle des blessés médullaires. De même, très peu d'études ont utilisé séparément les scores moteurs ASIA (membres supérieurs et membres inférieurs) dans la prédiction des résultats, beaucoup préférant inclure le score moteur total à la place de sous-scores. Dans ce travail, nous avons choisi de déterminer la valeur prédictive de chacune des composantes de sous-scores moteurs ASIA, et nos résultats suggèrent le rôle prédominant du score moteur des membres inférieurs comparé à celui des membres supérieurs dans la prédiction de la fonction.

Alors que certains auteurs se sont basés sur l'opinion des experts pour catégoriser les blessés médullaires(207), ce travail apporte des résultats objectifs permettant de présenter les différents profils de récupération neurologique en fonction de leurs bénéfices sur le plan fonctionnel. Ainsi, les patients ayant des caractéristiques initiales qui les rendent moins susceptibles d'évoluer vers un grade ASIA D, sont moins susceptibles de devenir indépendants sur le plan fonctionnel, même s'ils améliorent leur grade ASIA initial. Par conséquent, si le résultat à atteindre est l'amélioration fonctionnelle soutenue par une amélioration neurologique, les interventions en santé devraient cibler la conversion vers un grade D pour être jugées efficaces.

En dehors de la conceptualisation des variables neurologiques initiales, un autre apport de ce travail est de relever le rôle des nouveaux prédictors notamment les biomarqueurs céphalorachidiens et sériques de la phase aiguë sur les résultats chroniques. En effet, les résultats de la revue de la littérature présentés dans cette thèse ont fourni des données objectives concernant la capacité prédictive de certaines protéines recueillies à la phase aiguë d'une lésion médullaire sur l'évolution neurologique, notamment la conversion du grade ASIA ou le changement sur le score moteur ASIA. Contrairement aux études précédemment publiées (26-28, 208) et qui se sont uniquement focalisées sur le rôle des variables issues de l'évaluation clinique initiale dans le pronostic chronique du blessé médullaire, notre travail vient ouvrir des nouvelles pistes sur les nouveaux prédictors qui méritent d'être suffisamment étudiés car ils pourraient constituer une alternative valable de pronostic lorsqu'un examen clinique initial fiable ne peut être réalisé. Les études ont montré que l'insertion d'un cathéter intrathécale lombaire pour surveiller la pression de perfusion médullaire ou drainer du LCR en vue de mesurer les biomarqueurs de la phase aiguë suivant une LTME ne présentaient pas d'effets indésirables majeurs.(209, 210) Bien qu'il n'existe pas encore actuellement de lignes directrices recommandant le recours systématique au cathéter lombaire dans la première semaine suivant une LTME, cette pratique est en train de gagner du terrain tel que le démontre le nombre d'études sur le sujet.(187, 211-213) Ainsi, avec l'expansion de cette technique, le dosage de biomarqueurs céphalorachidiens et sanguins de la phase aiguë peut être faisable dans tous les centres de prise en charge des blessés médullaires.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs auteurs se sont intéressés à la prédiction des résultats neurofonctionnels suivant une LTME. (25, 198, 214-217) Pour les blessés médullaires, la capacité de marcher à nouveau de façon autonome et être indépendant dans les soins personnels est d'une grande importance et constitue le résultat tant attendu.(25) De même, l'amélioration de la force motrice est devenue l'objectif principal de la plupart des interventions pharmacologiques et de réadaptation à l'ère actuelle.(218) Malgré la multitude des travaux publiés dans le but de prédire la récupération après une LTME, il subsiste encore le besoin d'approfondir les connaissances sur les rôles combinés des diverses variables dans la prédiction. Différents types de variables, incluant les facteurs non modifiables (par exemple les caractéristiques propres au patient et caractéristiques de la lésion médullaire initiale) et les facteurs modifiables (comme le délai entre la survenue du traumatisme et la décompression chirurgicale) sont souvent utilisés pour prédire les résultats. Nous pensons qu'en plus des caractéristiques de la lésion neurologique initiale, l'introduction de nouveaux prédicteurs comme les biomarqueurs céphalorachidiens et radiologiques s'avère être nécessaire pour optimiser la performance de modèles de prédiction. En outre, une meilleure sélection des variables indépendantes, en particulier les variables neurologiques issues de l'examen initial, et une classification améliorée des patients en fonction de leur profil de récupération neurologique ou fonctionnelle dès l'admission constituent des contributions importantes vers une prédiction plus précise et plus pertinente d'un point de vue clinique.

Limites de la thèse

Une des limites de ce travail vient du fait que nous ayons inclus tous les niveaux neurologiques des lésions médullaires (lésions cervicales, thoraciques et lombaires) sans faire des analyses en sous-groupes définis par les niveaux lésionnels, particulièrement en ce qui concerne les objectifs spécifiques 2 et 3. En effet, il est connu que les niveaux lésionnels n'ont pas le même potentiel de récupération, qu'il s'agisse de la récupération neurologique ou fonctionnelle. (26, 197) Il est donc possible que les prédicteurs importants de résultats pour les patients tétraplégiques ne soient pas forcément les mêmes que ceux observés chez les patients présentant une lésion thoraco-lombaire. En ce qui concerne l'objectif spécifique 2 relatif à la détermination de différents profils fonctionnels en fonction des variables neurologiques de la phase aiguë, nous n'avons pas inclus dans les analyses les autres facteurs ayant un impact sur la récupération fonctionnelle à long terme, tels que la durée et le type de réadaptation ou la présence des appareils fonctionnels. Il est établi que les caractéristiques lésionnelles de la phase aiguë ont un rôle important dans la détermination de la fonction ; cependant la récupération fonctionnelle est un résultat qui relève de la combinaison des effets de plusieurs facteurs dont les appareils fonctionnels occupent potentiellement une place encore peu considérée dans les études. En outre, nous avons évalué le statut fonctionnel global au moyen du score SCIM total, qui n'est qu'un des outils utilisés dans la quantification de l'amélioration fonctionnelle. L'utilisation d'autres outils de mesure de la fonction, de la qualité de vie auto-rapportée, ou même de sous-scores tels que les soins personnels, la mobilité, la respiration et la gestion de sphincters de façon isolée aurait peut-être déterminé de façon plus précise les facteurs neurologiques prédictifs de chacun des aspects de la fonction globale.

Implications cliniques et Perspectives

Que ce soit lors du développement d'un modèle de prédiction du résultat de santé ou la sélection d'un sous-groupe des prédicteurs significativement associés au résultat étudié, une des questions souvent discutée concerne l'application clinique des résultats.(161)

Pour ce qui est de l'application de ces résultats dans la pratique, nous pensons que la démarche peut se dérouler en trois étapes correspondant respectivement au développement de modèles de prédiction, leur validation externe, puis la réalisation des études d'impact de ces modèles pour évaluer leur impact positif sur la décision clinique et par conséquent sur les résultats des patients à long terme.

Développement de modèles de prédiction

Notre première étude a identifié et catégorisé les prédicteurs aigus de la récupération neurologique à long terme suivant une LTME. En outre, cette étude a également mis en évidence une variété de résultats neurologiques spécifiques les plus utilisés dans le suivi d'un blessé médullaire. Ces variables identifiées pourront être utilisées pour construire des modèles de prédiction pour des résultats neurologiques spécifiques, par exemple, la probabilité d'atteindre au moins un grade ASIA D à un an pour les patients admis avec des grades plus sévères (ASIA A, B, C), ou encore la probabilité de récupérer au moins deux niveaux moteurs sur le niveau neurologique de la lésion initiale. Dans le développement de ces modèles, une attention particulière doit être portée sur deux points. Premièrement, les nouveaux prédicteurs (biomarqueurs) doivent être inclus lorsque disponibles, et leur valeur prédictive incrémentale quantifiée. Deuxièmement, ces modèles de prédiction de résultats

neurologiques doivent être construits en stratifiant les patients par leur degré de sévérité initiale et leur niveau neurologique.

Dans notre deuxième étude, nous avons identifiés les prédicteurs aigus du statut fonctionnel global suivant une LTME, et déterminé leur importance relative. Comme mentionné précédemment, ces résultats préliminaires ne peuvent pas être utilisés dans la pratique sans avoir été validés dans une autre population.

Les différents modèles de prédiction de résultats neurologiques qui seront développés à partir des prédicteurs identifiés dans notre article 1, ainsi que l'arbre de régression, pour la prédiction de la fonction (développé dans notre article 2) devront passer par la validation externe dans une grande population autre que celle sur laquelle ces modèles ont été produits. Il en est de même de résultats de notre article 3.

Validation externe

Avant qu'ils ne soient utilisés dans la pratique clinique - dans le cadre d'une étude d'impact ou non -, il est impératif de nous assurer que nos modèles sont effectivement prêts pour une utilisation clinique. Un développement adéquat de ces modèles ne suffit pas, leur performance doit être vérifiée sur les données provenant d'une autre population, dans une étude de validation externe. Cette étape exige que, pour chaque individu de la nouvelle population, les prédictions des résultats soient faites à l'aide des modèles de prédiction originaux puis comparées aux résultats observés. En cas de mauvaise performance de nos modèles, la validation externe pourra être suivie d'une mise à jour ou ajustement de ces modèles par exemple en ajoutant d'autres prédicteurs.

Études d'impact

L'objectif final d'un modèle de prédiction est de guider les cliniciens dans leur décision pour améliorer la prise en charge, et par conséquent optimiser les résultats de patients.(139, 161)

L'impact des différents modèles de prédiction sur la prise de décision clinique et les résultats de patients devra être évalué dans les études comparatives prospectives appelées études d'impact. Toutefois, étant donné le temps et les ressources que requièrent les études d'impact, avant d'envisager de les planifier, il est important de s'assurer que chaque modèle de prédiction est prêt pour être implanté après avoir subi la validation externe.(140, 219) Les études d'impact vont donc quantifier l'effet ou l'impact de l'utilisation de modèles de prédiction sur la prise de décisions par les cliniciens ou directement sur les résultats des patients, en comparant ceux chez qui les modèles ont été utilisés versus ceux chez qui les modèles n'ont pas été utilisés.(139, 161)

Conclusion générale

Ce projet avait pour objectif d'étudier les prédicteurs aigus de résultats neurofonctionnels à long terme suivant une LTME dans la population adulte. En se basant sur une revue systématique de la littérature et sur deux études de cohortes, nous avons pu déterminer les différentes variables cliniques, collectées à la phase d'hospitalisation aiguë suivant une lésion médullaire et qui jouent un rôle important dans la prédiction des résultats neurofonctionnels des patients. Le cadre conceptuel catégorisant les différents prédicteurs étudiés dans ce travail pourra orienter les chercheurs et les cliniciens travaillant sur les blessés médullaires à bien sélectionner les variables de la phase aiguë à privilégier dans la modélisation prédictive en fonction de leur disponibilité et du résultat à prédire. Ce travail a également permis de mettre en évidence le rôle controversé de certains autres prédicteurs sur les résultats neurofonctionnels. C'est le cas par exemple de l'âge ou du délai entre la survenue du traumatisme et la décompression chirurgicale qui nécessitent d'autres études pour clarifier leur rôle et déterminer leurs points de coupure capables de discriminer les patients selon leur évolution. Les résultats de ce travail nous encouragent à développer d'autres outils pour améliorer la précision de la prédiction de l'évolution des LTME. Et les modèles de prédiction produits avec une bonne précision auront une incidence clinique importante pour conseiller les patients et leurs familles, et guider les cliniciens dans la prise de décision clinique pour mieux traiter les patients. Les prédicteurs émergents (radiologiques, sériques,

céphalorachidiens) peuvent être utilisés soit comme un complément ou une alternative lorsque l'examen clinique initial fiable est difficile à obtenir.

Ces résultats ont permis d'établir l'importance relative de variables neurologiques initiales dans la prédiction de la fonction du patient après les soins de réadaptation intensive. Sous réserve de sa validation externe, l'arbre de régression produit dans ce travail est un outil simplifié susceptible d'orienter les cliniciens dans la classification des patients et dans l'élaboration d'un plan de soins personnalisé en fonction des résultats fonctionnels attendus. Enfin, nos résultats ont établi un lien entre la récupération neurologique et l'amélioration fonctionnelle ; créant ainsi différents profils de récupération fonctionnelle attendue en fonction du changement neurologique observé dans l'échelle de sévérité AIS.

Références bibliographie

1. Kang Y, Ding H, Zhou H, Wei Z, Liu L, Pan D, et al. Epidemiology of worldwide spinal cord injury: a literature review. *Journal of Neurorestoratology*. 2017;Volume 6:1-9.
2. Sandean D. Management of acute spinal cord injury: A summary of the evidence pertaining to the acute management, operative and non-operative management. *World J Orthop*. 2020;11(12):573-83.
3. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018.
4. Zhang Y, Al Mamun A, Yuan Y, Lu Q, Xiong J, Yang S, et al. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (Review). *Mol Med Rep*. 2021;23(6).
5. Singleton JM, Hefner M. Spinal Cord Compression. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
6. Tu J, Vargas Castillo J, Das A, Diwan AD. Degenerative Cervical Myelopathy: Insights into Its Pathobiology and Molecular Mechanisms. *J Clin Med*. 2021;10(6):1214.
7. Nouri A, Tetreault L, Singh A, Karadimas SK, Fehlings MG. Degenerative Cervical Myelopathy: Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(12):E675-93.
8. White AP, Kwon BK, Lindskog DM, Friedlaender GE, Grauer JN. Metastatic Disease of the Spine. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2006;14(11):587-98.

9. Grimm S, Chamberlain MC. Adult primary spinal cord tumors. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(10):1487-95.
10. Schwab JH, Shah AA. Spinal Epidural Abscess: Diagnosis, Management, and Outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(21):e929-e38.
11. Babic M, Simpfendorfer CS, Berbari EF. Update on spinal epidural abscess. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):265-71.
12. Middleton JW, Dayton A, Walsh J, Rutkowski SB, Leong G, Duong S. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. *Spinal Cord.* 2012;50(11):803-11.
13. Kriz J, Sediva K, Maly M. Causes of death after spinal cord injury in the Czech Republic. *Spinal Cord.* 2021;59(7):814-20.
14. Chhabra HS, Sharawat R, Vishwakarma G. In-hospital mortality in people with complete acute traumatic spinal cord injury at a tertiary care center in India-a retrospective analysis. *Spinal Cord.* 2021:1-6.
15. Rodriguez G, Berri M, Lin P, Kamdar N, Mahmoudi E, Peterson MD. Musculoskeletal morbidity following spinal cord injury: A longitudinal cohort study of privately-insured beneficiaries. *Bone.* 2021;142:115700.
16. Peterson MD, Berri M, Lin P, Kamdar N, Rodriguez G, Mahmoudi E, et al. Cardiovascular and metabolic morbidity following spinal cord injury. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society.* 2021;21(9):1520-7.
17. Geyh S, Ballert C, Sinnott A, Charlifue S, Catz A, D'Andrea Greve JM, et al. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. *Spinal Cord.* 2013;51(4):322-6.

18. Chamberlain JD, Meier S, Mader L, von Groote PM, Brinkhof MWG. Mortality and Longevity after a Spinal Cord Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):182-98.
19. Abu-Baker NN, Al-Zyoud NH, Alshraifeen A. Quality of Life and Self-Care Ability Among Individuals With Spinal Cord Injury. *Clin Nurs Res*. 2021;30(6):883-91.
20. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol*. 2019;10:282-.
21. Chan BC, Cadarette SM, Wodchis WP, Krahn MD, Mittmann N. The lifetime cost of spinal cord injury in Ontario, Canada: A population-based study from the perspective of the public health care payer. *J Spinal Cord Med*. 2019;42(2):184-93.
22. Merritt CH, Taylor MA, Yelton CJ, Ray SK. Economic impact of traumatic spinal cord injuries in the United States. *Neuroimmunology and neuroinflammation*. 2019;6.
23. Cao Y, Krause JS. Estimation of indirect costs based on employment and earnings changes after spinal cord injury: an observational study. *Spinal Cord*. 2020;58(8):908-13.
24. Wilson JR, Grossman RG, Frankowski RF, Kiss A, Davis AM, Kulkarni AV, et al. A clinical prediction model for long-term functional outcome after traumatic spinal cord injury based on acute clinical and imaging factors. *J Neurotrauma*. 2012;29(13):2263-71.
25. Sharif S, Jazaib Ali MY. Outcome Prediction in Spinal Cord Injury: Myth or Reality. *World Neurosurg*. 2020;140:574-90.
26. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019:1-17.

27. Al-Habib AF, Attabib N, Ball J, Bajammal S, Casha S, Hurlbert RJ. Clinical predictors of recovery after blunt spinal cord trauma: systematic review. *J Neurotrauma*. 2011;28(8):1431-43.
28. Wilson JR, Cadotte DW, Fehlings MG. Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1 Suppl):11-26.
29. Masquelet A-C. Application du raisonnement au pronostic et à la thérapeutique. *Le raisonnement médical*. Paris cedex 14 %J Que sais-je ? : Presses Universitaires de France; 2006. p. 44-63.
30. Hicks KE, Zhao Y, Fallah N, Rivers CS, Noonan VK, Plashkes T, et al. A simplified clinical prediction rule for prognosticating independent walking after spinal cord injury: a prospective study from a Canadian multicenter spinal cord injury registry. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2017;17(10):1383-92.
31. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Donders AR, Pouw MH, Ditunno JF, Jr., Curt A, et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;377(9770):1004-10.
32. Belliveau T, Jette AM, Seetharama S, Axt J, Rosenblum D, Larose D, et al. Developing Artificial Neural Network Models to Predict Functioning One Year After Traumatic Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(10):1663-8 e3.
33. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 2007;45(3):206-21.

34. Steeves JD, Lammertse DP, Kramer JL, Kleitman N, Kalsi-Ryan S, Jones L, et al. Outcome Measures for Acute/Subacute Cervical Sensorimotor Complete (AIS-A) Spinal Cord Injury During a Phase 2 Clinical Trial. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2012;18(1):1-14.
35. Ditunno JF. Outcome measures: evolution in clinical trials of neurological/functional recovery in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2010;48(9):674-84.
36. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Pouw MH, Van de Meent H. ASIA impairment scale conversion in traumatic SCI: is it related with the ability to walk? A descriptive comparison with functional ambulation outcome measures in 273 patients. *Spinal Cord.* 2009;47(7):555-60.
37. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(5):1499-504.
38. Ko H-Y. Development and Functional Anatomy of the Spine and Spinal Cord. In: Ko H-Y, editor. *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 13-48.
39. Jacobson S, Marcus EM. Neuroembryology and Congenital Malformations. In: Jacobson S, Marcus EM, editors. *Neuroanatomy for the Neuroscientist.* Boston, MA: Springer US; 2011. p. 43-62.
40. Carlson BM. *The Human Body : Linking Structure and Function.* Saint Louis, UNITED STATES: Elsevier Science & Technology; 2018.
41. Lee J, Thumbikat P. Pathophysiology, presentation and management of spinal cord injury. *Surgery (Oxford).* 2015;33(6):238-47.
42. Blumer CE, Quine S. Prevalence of spinal cord injury: an international comparison. *Neuroepidemiology.* 1995;14(5):258-68.

43. Jazayeri SB, Beygi S, Shokraneh F, Hagen EM, Rahimi-Movaghar V. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *European Spine Journal*. 2015;24(5):905-18.
44. Noonan VK, Fingas M, Farry A, Baxter D, Singh A, Fehlings MG, et al. Incidence and prevalence of spinal cord injury in Canada: a national perspective. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):219-26.
45. Cripps RA, Lee BB, Wing P, Weerts E, Mackay J, Brown D. A global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention. *Spinal Cord*. 2011;49(4):493-501.
46. Jazayeri SB, Beygi S, Shokraneh F, Hagen EM, Rahimi-Movaghar V. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Eur Spine J*. 2015;24(5):905-18.
47. Selassie A, Cao Y, Saunders LL. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury Among Persons Older Than 21 Years: A Population-Based Study in South Carolina, 1998-2012. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2015;21(4):333-44.
48. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014;6:309-31.
49. Löfvenmark I, Norrbrink C, Nilsson-Wikmar L, Hultling C, Chakandinakira S, Hasselberg M. Traumatic spinal cord injury in Botswana: characteristics, aetiology and mortality. *Spinal Cord*. 2015;53(2):150-4.
50. Pickett GE, Campos-Benitez M, Keller JL, Duggal N. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Canada. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(7):799-805.

51. New PW, Baxter D, Farry A, Noonan VK. Estimating the incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury in Australia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(1):76-83.
52. Knútsdóttir S, Thórisdóttir H, Sigvaldason K, Jónsson H, Jr., Björnsson A, Ingvarsson P. Epidemiology of traumatic spinal cord injuries in Iceland from 1975 to 2009. *Spinal Cord.* 2012;50(2):123-6.
53. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord.* 2014;52(2):110-6.
54. Ko H-Y. *Epidemiology. Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 109-21.
55. Roche SJ, Sloane PA, McCabe JP. Epidemiology of spine trauma in an Irish regional trauma unit: A 4-year study. *Injury.*39(4):436-42.
56. Thompson C, Mutch J, Parent S, Mac-Thiong J-M. The changing demographics of traumatic spinal cord injury: An 11-year study of 831 patients. *J Spinal Cord Med.* 2015;38(2):214-23.
57. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol.* 2014;6:309-31.
58. Chiu WT, Lin HC, Lam C, Chu SF, Chiang YH, Tsai SH. Review paper: epidemiology of traumatic spinal cord injury: comparisons between developed and developing countries. *Asia-Pacific journal of public health.* 2010;22(1):9-18.
59. Bonner S, Smith C. Initial management of acute spinal cord injury. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2013;13(6):224-31.

60. Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *J Neurotrauma*. 2004;21(4):429-40.
61. Weidner N, Rupp Rd, Tansey KE. Neurological aspects of spinal cord injury. Cham: Springer; 2017. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1339570>
<http://rave.ohiolink.edu/ebooks/ebc/9783319462936>
<https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4872982>
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-46293-6>
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-46293-6>
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-46291-2>
<http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9783319462936>
<http://VH7QX3XE2P.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=VH7QX3XE2P&S=JCs&C=TC0001847147&T=marc&tab=BOOKS>.
62. Yilmaz T. Pathophysiology of the spinal cord injury. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014;5:131-6.
63. Mataliotakis GI, Tsirikos AI. Spinal cord trauma: pathophysiology, classification of spinal cord injury syndromes, treatment principles and controversies. *Orthopaedics and Trauma*. 2016;30(5):440-9.
64. Grant RA, Quon JL, Abbed KM. Management of acute traumatic spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(2):334.

65. McKinley W, Santos K, Meade M, Brooke K. Incidence and outcomes of spinal cord injury clinical syndromes. *J Spinal Cord Med.* 2007;30(3):215-24.
66. Brouwers E, van de Meent H, Curt A, Starremans B, Hosman A, Bartels R. Definitions of traumatic conus medullaris and cauda equina syndrome: a systematic literature review. *Spinal Cord.* 2017;55(10):886-90.
67. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord.* 2007;45(3):190-205.
68. Kirshblum S, Snider B, Eren F, Guest J. Characterizing Natural Recovery after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2020;38(9):1267-84.
69. Wilson JR, Fehlings MG. Emerging approaches to the surgical management of acute traumatic spinal cord injury. *Neurotherapeutics.* 2011;8(2):187-94.
70. Cristante AF, Barros Filho TEPd, Marcon RM, Letaif OB, Rocha IDd. Therapeutic approaches for spinal cord injury. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(10):1219-24.
71. Catapano JS, John Hawryluk GW, Whetstone W, Saigal R, Ferguson A, Talbott J, et al. Higher Mean Arterial Pressure Values Correlate with Neurologic Improvement in Patients with Initially Complete Spinal Cord Injuries. *World Neurosurg.* 2016;96:72-9.
72. Weinberg JA, Farber SH, Kalamchi LD, Brigeman ST, Bohl MA, Varda BM, et al. Mean arterial pressure maintenance following spinal cord injury: Does meeting the target matter? *The journal of trauma and acute care surgery.* 2021;90(1):97-106.

73. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurgery*. 2013;60(CN_suppl_1):82-91.
74. Evaniew N, Mazlouman SJ, Belley-Côté EP, Jacobs WB, Kwon BK. Interventions to Optimize Spinal Cord Perfusion in Patients with Acute Traumatic Spinal Cord Injuries: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2020;37(9):1127-39.
75. Rouanet C, Reges D, Rocha E, Gagliardi V, Silva GS. Traumatic spinal cord injury: current concepts and treatment update. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):387-93.
76. Markandaya M, Stein DM, Menaker J. Acute Treatment Options for Spinal Cord Injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2012.
77. Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, Arnold PM, Mroz TE, Shaffrey C, et al. Timing of Decompression in Patients With Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Global spine journal*. 2017;7(3 Suppl):95s-115s.
78. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Doi SA. The effects of the timing of spinal surgery after traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2013;30(21):1781-94.
79. Jug M, Kejzar N, Vesel M, Al Mawed S, Dobravec M, Herman S, et al. Neurological Recovery after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Is Superior if Surgical Decompression and Instrumented Fusion Are Performed within 8 Hours versus 8 to 24 Hours after Injury: A Single Center Experience. *J Neurotrauma*. 2015;32(18):1385-92.

80. Wilson JR, Singh A, Craven C, Verrier MC, Drew B, Ahn H, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal Cord*. 2012;50(11):840-3.
81. Dobran M, Iacoangeli M, Nocchi N, Di Rienzo A, di Somma LG, Nasi D, et al. Surgical treatment of cervical spine trauma: Our experience and results. *Asian J Neurosurg*. 2015;10(3):207-11.
82. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, D WC, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One*. 2012;7(2):e32037.
83. Newton D, England M, Doll H, Gardner BP. The case for early treatment of dislocations of the cervical spine with cord involvement sustained playing rugby. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(12):1646-52.
84. Grassner L, Wutte C, Klein B, Mach O, Riesner S, Panzer S, et al. Early Decompression (< 8 h) after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Improves Functional Outcome as Assessed by Spinal Cord Independence Measure after One Year. *J Neurotrauma*. 2016;33(18):1658-66.
85. Ramakonar H, Fehlings MG. 'Time is Spine': new evidence supports decompression within 24 h for acute spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2021;59(8):933-4.
86. Biglari B, Child C, Yildirim TM, Swing T, Reitzel T, Moghaddam A. Does surgical treatment within 4 hours after trauma have an influence on neurological remission in patients with acute spinal cord injury? *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1339-46.

87. Aarabi B, Harrop JS, Tator CH, Alexander M, Dettori JR, Grossman RG, et al. Predictors of pulmonary complications in blunt traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1 Suppl):38-45.
88. Greg Anderson D, Voets C, Ropiak R, Betcher J, Silber JS, Daffner S, et al. Analysis of patient variables affecting neurologic outcome after traumatic cervical facet dislocation. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2004;4(5):506-12.
89. Chen L, Yang H, Yang T, Xu Y, Bao Z, Tang T. Effectiveness of surgical treatment for traumatic central cord syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2009;10(1):3-8.
90. Lenehan B, Fisher CG, Vaccaro A, Fehlings M, Aarabi B, Dvorak MF. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21 Suppl):S180-6.
91. Karsy M, Hawryluk G. Modern Medical Management of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(9):65.
92. Consortium for Spinal Cord M. Early acute management in adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care professionals. *The journal of spinal cord medicine*. 2008;31(4):403-79.
93. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA*. 1997;277(20):1597-604.

94. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990;322(20):1405-11.
95. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmieras F, Wiart L, Sztark F, Lassié P, et al. Traitement médicamenteux de la lésion médullaire traumatique au stade aigu. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17(2):114-22.
96. Hawryluk GW, Rowland J, Kwon BK, Fehlings MG. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(5):E14.
97. Srinivas S, Wali AR, Pham MH. Efficacy of riluzole in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2019;46(3):E6.
98. Wilson JR, Fehlings MG. Riluzole for acute traumatic spinal cord injury: a promising neuroprotective treatment strategy. *World Neurosurg.* 2014;81(5-6):825-9.
99. Nagoshi N, Nakashima H, Fehlings MG. Riluzole as a neuroprotective drug for spinal cord injury: from bench to bedside. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2015;20(5):7775-89.
100. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231883-e.
101. Falcão de Campos C, de Carvalho M. Riluzole-induced recurrent pancreatitis. *J Clin Neurosci.* 2017;45:153-4.

102. Curt A, Hsieh J, Schubert M, Hupp M, Friedl S, Freund P, et al. The Damaged Spinal Cord Is a Suitable Target for Stem Cell Transplantation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(8):758-68.
103. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, Bonilla C, Aguayo C, Montilla J, et al. An approach to personalized cell therapy in chronic complete paraplegia: The Puerta de Hierro phase I/II clinical trial. *Cytotherapy*. 2016;18(8):1025-36.
104. Suzuki H, Sakai T. Current Concepts of Stem Cell Therapy for Chronic Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7435.
105. Yagura K, Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Miyamoto K, Kawada N, et al. The enhancement of CCL2 and CCL5 by human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells might contribute to inflammatory suppression and axonal extension after spinal cord injury. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230080.
106. Reyhani S, Abbaspanah B, Mousavi SH. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in neurodegenerative disorders: from literature to clinical practice. *Regen Med*. 2020;15(4):1561-78.
107. Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic Management of Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(1):49-62.
108. Chan CWL, Miller WC, Querée M, Noonan VK, Wolfe DL. The development of an outcome measures toolkit for spinal cord injury rehabilitation. *Can J Occup Ther*. 2017;84(2):119-29.

109. Dawson J, Shamley D, Jamous MA. A structured review of outcome measures used for the assessment of rehabilitation interventions for spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46(12):768-80.
110. van Koppenhagen CF, Post MW, van der Woude LH, de Witte LP, van Asbeck FW, de Groot S, et al. Changes and determinants of life satisfaction after spinal cord injury: a cohort study in the Netherlands. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(9):1733-40.
111. Consortium for Spinal Cord M. Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. *J Spinal Cord Med*. 2000;23(4):289-316.
112. Richard-Denis A, Benazet D, Thompson C, Mac-Thiong J-M. Determining priorities in functional rehabilitation related to quality of life one-year following a traumatic spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2020;43(2):241-6.
113. Erosa NA, Berry JW, Elliott TR, Underhill AT, Fine PR. Predicting quality of life 5 years after medical discharge for traumatic spinal cord injury. *Br J Health Psychol*. 2014;19(4):688-700.
114. Waring WP, 3rd, Biering-Sorensen F, Burns S, Donovan W, Graves D, Jha A, et al. _ 2009 review and revisions of the international standards for the neurological classification of spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2010;33(4):346-52.
115. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. 1969;7(3):179-92.
116. van Middendorp JJ, Goss B, Urquhart S, Atresh S, Williams RP, Schuetz M. Diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury. *Global spine journal*. 2011;1(1):1-8.

117. Solinsky R, Kirshblum SC. Challenging questions regarding the international standards. *The journal of spinal cord medicine*. 2018;41(6):684-90.
118. Marino RJ, Jones L, Kirshblum S, Tal J, Dasgupta A. Reliability and repeatability of the motor and sensory examination of the international standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(2):166-70.
119. Maynard FM, Jr., Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Jr., Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*. 1997;35(5):266-74.
120. Kirshblum S, Schmidt Read M, Rupp R. Classification challenges of the 2019 revised International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). *Spinal Cord*. 2021.
121. Kirshblum S, Snider B, Rupp R, Read MS. Updates of the International Standards for Neurologic Classification of Spinal Cord Injury: 2015 and 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(3):319-30.
122. Kirshblum S, Waring W, 3rd. Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(3):505-17, vii.
123. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *The journal of spinal cord medicine*. 2011;34(6):535-46.
124. Betz R, Biering-Sørensen F, Burns SP, Donovan W, Graves DE, Guest J, et al. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)—What’s new? *Spinal Cord*. 2019;57(10):815-7.

125. Schuld C, Franz S, Brüggemann K, Heutehaus L, Weidner N, Kirshblum SC, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury: impact of the revised worksheet (revision 02/13) on classification performance. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2016;39(5):504-12.
126. Scivoletto G, Tamburella F, Laurenza L, Molinari M. Distribution-based estimates of clinically significant changes in the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury motor and sensory scores. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(3):373-84.
127. Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, Curt A, Steeves JD. Relationship between motor recovery and independence after sensorimotor-complete cervical spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(9):1064-71.
128. Savic G, Bergström EMK, Frankel HL, Jamous MA, Jones PW. Inter-rater reliability of motor and sensory examinations performed according to American Spinal Injury Association standards. *Spinal Cord*. 2007;45(6):444-51.
129. Aimetti AA, Kirshblum S, Curt A, Mobley J, Grossman RG, Guest JD. Natural history of neurological improvement following complete (AIS A) thoracic spinal cord injury across three registries to guide acute clinical trial design and interpretation. *Spinal Cord*. 2019;57(9):753-62.
130. ter Wengel PV, Post MWM, Martin E, Stolwijk-Swuste J, Hosman AJF, Sadiqi S, et al. Neurological recovery after traumatic spinal cord injury: what is meaningful? A patients' and physicians' perspective. *Spinal Cord*. 2020;58(8):865-72.

131. El Tecle NE, Dahdaleh NS, Bydon M, Ray WZ, Torner JC, Hitchon PW. The natural history of complete spinal cord injury: a pooled analysis of 1162 patients and a meta-analysis of modern data. *J Neurosurg Spine*. 2018;28(4):436-43.
132. Ter Wengel PV, De Witt Hamer PC, Pauptit JC, van der Gaag NA, Oner FC, Vandertop WP. Early Surgical Decompression Improves Neurological Outcome after Complete Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2019;36(6):835-44.
133. Mattiassich G, Gollwitzer M, Gaderer F, Blocher M, Osti M, Lill M, et al. Functional Outcomes in Individuals Undergoing Very Early (< 5 h) and Early (5-24 h) Surgical Decompression in Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: Analysis of Neurological Improvement from the Austrian Spinal Cord Injury Study. *J Neurotrauma*. 2017;34(24):3362-71.
134. Wilson JR, editor *Prediction of Patient Outcomes after Traumatic Spinal Cord Injury using Acute Clinical and Radiological Variables* 2013.
135. Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, Laramie MT, et al. A multicenter international study on the Spinal Cord Independence Measure, version III: Rasch psychometric validation. *Spinal Cord*. 2007;45(4):275-91.
136. Anderson KD, Acuff ME, Arp BG, Backus D, Chun S, Fisher K, et al. United States (US) multi-center study to assess the validity and reliability of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III). *Spinal Cord*. 2011;49(8):880-5.
137. Fekete C, Eriks-Hoogland I, Baumberger M, Catz A, Itzkovich M, Lüthi H, et al. Development and validation of a self-report version of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III). *Spinal Cord*. 2013;51(1):40-7.

138. Anderson K, Aito S, Atkins M, Biering-Sørensen F, Charlifue S, Curt A, et al. Functional recovery measures for spinal cord injury: an evidence-based review for clinical practice and research. *The journal of spinal cord medicine*. 2008;31(2):133-44.
139. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009;338:b375.
140. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. 2009;338:b606.
141. Jouanna J. Le glossaire d'Érotien et le pronostic d'Hippocrate. Découvertes et problèmes : du grain au divin. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres*. 2012:1463-501.
142. Adams F, Milwaukee Academy of M, Book C. *The genuine works of Hippocrates*. London: Sydenham Society; 1849.
143. Le Roy C, Hippocrate. *Observations on the prognostic in acute diseases*. : By Charles Le Roy, M.D. F.R.S. Regius Professor of Physic, in the University of Montpellier, and Member of the Royal Society of Physicians, at Paris, &c. Translated from the French. With notes. London: printed for G. Wilkie No. 71, St. Paul's Church-Yard; 1782. Available from: http://find.galegroup.com/ecco/infomark.do?contentSet=ECCOArticles&docType=ECCOArticles&bookId=0492000800&type=getFullCitation&tabID=T001&prodId=ECCO&docLevel=TEXT_GRAPHICS&version=1.0&source=library&userGroupName=mont88738.
144. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925-31.

145. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(5):1499-504.
146. van Silfhout L, Peters AEJ, Graco M, Schembri R, Nunn AK, Berlowitz DJ. Validation of the Dutch clinical prediction rule for ambulation outcomes in an inpatient setting following traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016;54(8):614-8.
147. Malla R. External validation study of a clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury [M.S.]. Ann Arbor: The University of Texas School of Public Health; 2013.
148. Moon J, Yu J, Choi J, Kim M, Min K. Degree of Contribution of Motor and Sensory Scores to Predict Gait Ability in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(6):969-78.
149. Crozier KS, Graziani V, Ditunno JF, Jr., Herbison GJ. Spinal cord injury: prognosis for ambulation based on sensory examination in patients who are initially motor complete. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991;72(2):119-21.
150. Furlan JC, Bracken MB, Fehlings MG. Is age a key determinant of mortality and neurological outcome after acute traumatic spinal cord injury? *Neurobiol Aging.* 2010;31(3):434-46.
151. Furlan JC, Fehlings MG. The impact of age on mortality, impairment, and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2009;26(10):1707-17.
152. Wilson JR, Davis AM, Kulkarni AV, Kiss A, Frankowski RF, Grossman RG, et al. Defining age-related differences in outcome after traumatic spinal cord injury: analysis of a combined,

multicenter dataset. *Spine Journal: Official Journal of the North American Spine Society*. 2014;14(7):1192-8.

153. Scivoletto G, Morganti B, Ditunno P, Ditunno JF, Molinari M. Effects on age on spinal cord lesion patients' rehabilitation. *Spinal Cord*. 2003;41(8):457-64.

154. Cifu DX, Seel RT, Kreutzer JS, McKinley WO. A multicenter investigation of age-related differences in lengths of stay, hospitalization charges, and outcomes for a matched tetraplegia sample. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(7):733-40.

155. Bravo P, Labarta C, Alcaraz MA, Mendoza J, Verdu A. An assessment of factors affecting neurological recovery after spinal cord injury with vertebral fracture. *Paraplegia*. 1996;34(3):164-6.

156. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB, Tator CH, Marshall LF. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery*. 1994;35(2):240-9.

157. Aito S, D'Andrea M, Werhagen L, Farsetti L, Cappelli S, Bandini B, et al. Neurological and functional outcome in traumatic central cord syndrome. *Spinal Cord*. 2007;45(4):292-7.

158. Kaminski L, Cordemans V, Cernat E, M'Bra KI, Mac-Thiong JM. Functional Outcome Prediction after Traumatic Spinal Cord Injury Based on Acute Clinical Factors. *J Neurotrauma*. 2017;34(12):2027-33.

159. Facchinello Y, Beauséjour M, Richard-Denis A, Thompson C, Mac-Thiong JM. Use of Regression Tree Analysis for Predicting the Functional Outcome after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017;38(9):1285-91.

160. Tomioka Y, Uemura O, Ishii R, Liu M. Using a logarithmic model to predict functional independence after spinal cord injury: a retrospective study. *Spinal Cord*. 2019;57(12):1048-56.
161. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.
162. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
163. Noonan VK, Kwon BK, Soril L, Fehlings MG, Hurlbert RJ, Townson A, et al. The Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry (RHSCIR): a national patient-registry. *Spinal Cord*. 2012;50(1):22-7.
164. Noonan VK, Thorogood NP, Joshi PB, Fehlings MG, Craven BC, Linassi G, et al. Meeting the privacy requirements for the development of a multi-centre patient registry in Canada: the Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry. *Healthcare policy = Politiques de sante*. 2013;8(4):87-99.
165. Thibault-Halman G, Rivers CS, Bailey CS, Tsai EC, Drew B, Noonan VK, et al. Predicting Recruitment Feasibility for Acute Spinal Cord Injury Clinical Trials in Canada Using National Registry Data. *J Neurotrauma*. 2017;34(3):599-606.
166. Altman N, Krzywinski M. The curse(s) of dimensionality. *Nature Methods*. 2018;15(6):399-400.

167. Yoo W, Mayberry R, Bae S, Singh K, Peter He Q, Lillard JW, Jr. A Study of Effects of MultiCollinearity in the Multivariable Analysis. *Int J Appl Sci Technol*. 2014;4(5):9-19.
168. Yang J, Li Y, Liu Q, Li L, Feng A, Wang T, et al. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era. *J Evid Based Med*. 2020;13(1):57-69.
169. Ribeiro C, Zárate LE. Data Preparation for Longitudinal Data Mining: a case study on human ageing. *J Inf Data Manag*. 2016;7:116-29.
170. Rubin DB, Little RJA. *Statistical Analysis with Missing Data*: Wiley; 2019.
171. Dong Y, Peng C-YJ. *Principled missing data methods for researchers*. Springerplus. 2013;2(1):222-.
172. Kennedy EH, Mauro JA, Daniels MJ, Burns N, Small DS. Handling Missing Data in Instrumental Variable Methods for Causal Inference. *Annu Rev Stat Appl*. 2019;6(1):125-48.
173. Rubin DB. Inference and Missing Data. *Biometrika*. 1976;63(3):581-92.
174. Rubin DB. Multiple Imputation After 18+ Years. *Journal of the American Statistical Association*. 1996;91(434):473-89.
175. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. New York: Wiley; 1987.
176. Schafer JL. *Analysis of incomplete multivariate data*. London: Chapman & Hall; 1997.
177. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2018;30(1):1-18.
178. Mputu Mputu P, Beauséjour M, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. Early Predictors of Neurological Outcomes After Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Proposal of a Conceptual Framework. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(7):700-11.

179. Dalkilic T, Fallah N, Noonan VK, Salimi Elizei S, Dong K, Belanger L, et al. Predicting Injury Severity and Neurological Recovery after Acute Cervical Spinal Cord Injury: A Comparison of Cerebrospinal Fluid and Magnetic Resonance Imaging Biomarkers. *J Neurotrauma*. 2018;35(3):435-45.
180. Martineau J, Goulet J, Richard-Denis A, Mac-Thiong JM. The relevance of MRI for predicting neurological recovery following cervical traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2019.
181. Selden NR, Quint DJ, Patel N, d'Arcy HS, Papadopoulos SM. Emergency magnetic resonance imaging of cervical spinal cord injuries: clinical correlation and prognosis. *Neurosurgery*. 1999;44(4):785-92; discussion 92-3.
182. Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2004;4(4):373-8.
183. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift*. 2018;60(3):431-49.
184. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
185. Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-a(1):1-3.

186. Tong B, Jutzeler CR, Cragg JJ, Grassner L, Schwab JM, Casha S, et al. Serum Albumin Predicts Long-Term Neurological Outcomes After Acute Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(1):7-17.
187. Kwon BK, Streijger F, Fallah N, Noonan VK, Belanger LM, Ritchie L, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers To Stratify Injury Severity and Predict Outcome in Human Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(3):567-80.
188. Streijger F, Skinnider MA, Rogalski JC, Balshaw R, Shannon CP, Prudova A, et al. A Targeted Proteomics Analysis of Cerebrospinal Fluid after Acute Human Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(12):2054-68.
189. Failli V, Kopp MA, Gericke C, Martus P, Klingbeil S, Brommer B, et al. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3238-50.
190. Ishida Y, Tominaga T. Predictors of neurologic recovery in acute central cervical cord injury with only upper extremity impairment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(15):1652-8.
191. Kwon SY, Shin JJ, Lee JH, Cho WH. Prognostic factors for surgical outcome in spinal cord injury associated with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL). *J Orthop Surg Res*. 2015;10:94-.
192. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J*. 2018;60(3):431-49.
193. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Family Medicine and Community Health*. 2020;8(1):e000262.

194. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b604.
195. Steyerberg E. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* 2009.
196. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381.
197. Richard-Denis A, Beausejour M, Thompson C, Nguyen BH, Mac-Thiong JM. Early Predictors of Global Functional Outcome after Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2018;35(15):1705-25.
198. Richard-Denis A, Chatta R, Thompson C, Mac-Thiong JM. Patterns and predictors of functional recovery from the subacute to the chronic phase following a traumatic spinal cord injury: a prospective study. *Spinal Cord*. 2020;58(1):43-52.
199. Oleson CV, Burns AS, Ditunno JF, Geisler FH, Coleman WP. Prognostic Value of Pinprick Preservation in Motor Complete, Sensory Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(5):988-92.
200. Couronné R, Probst P, Boulesteix A-L. Random forest versus logistic regression: a large-scale benchmark experiment. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(1):270-.
201. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45(1):5-32.
202. Hastings BM, Ntsiea MV, Olorunju S. Factors that influence functional ability in individuals with spinal cord injury: A cross-sectional, observational study. *S Afr J Physiother*. 2015;71(1):235-.

203. McKinley W, Cifu D, Seel R, Huang M, Kreutzer J, Drake D, et al. Age-related outcomes in persons with spinal cord injury: a summary paper. *NeuroRehabilitation*. 2003;18(1):83-90.
204. Wilson JR, Jaja BNR, Kwon BK, Guest JD, Harrop JS, Aarabi B, et al. Natural History, Predictors of Outcome, and Effects of Treatment in Thoracic Spinal Cord Injury: A Multi-Center Cohort Study from the North American Clinical Trials Network. *J Neurotrauma*. 2018;35(21):2554-60.
205. Furlan JC, Fehlings MG, Tator CH, Davis AM. Motor and sensory assessment of patients in clinical trials for pharmacological therapy of acute spinal cord injury: psychometric properties of the ASIA Standards. *J Neurotrauma*. 2008;25(11):1273-301.
206. Kirshblum S, Millis S, McKinley W, Tulskey D. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(11):1811-7.
207. Whiteneck G, Gassaway J, Dijkers MP, Heinemann AW, Kreider SE. Relationship of patient characteristics and rehabilitation services to outcomes following spinal cord injury: the SCIRehab project. *J Spinal Cord Med*. 2012;35(6):484-502.
208. AlHuthaifi F, Krzak J, Hanke T, Vogel LC. Predictors of functional outcomes in adults with traumatic spinal cord injury following inpatient rehabilitation: A systematic review. *The journal of spinal cord medicine*. 2017;40(3):282-94.
209. Phang I, Zoumprouli A, Saadoun S, Papadopoulos MC. Safety profile and probe placement accuracy of intraspinal pressure monitoring for traumatic spinal cord injury: Injured Spinal Cord Pressure Evaluation study. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(3):398-405.

210. Kwon BK, Curt A, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Marquez JA, et al. Intrathecal pressure monitoring and cerebrospinal fluid drainage in acute spinal cord injury: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Spine*. 2009;10(3):181-93.
211. Kwon BK, Casha S, Hurlbert RJ, Yong VW. Inflammatory and structural biomarkers in acute traumatic spinal cord injury. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(3):425-33.
212. Kwon BK, Stammers AMT, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Bishop CM, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(4):669-82.
213. Tykocki T, Poniatowski Ł, Czyż M, Koziara M, Wynne-Jones G. Intraspinial Pressure Monitoring and Extensive Duroplasty in the Acute Phase of Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2017;105:145-52.
214. Buri M, Tanadini LG, Hothorn T, Curt A. Unbiased Recursive Partitioning Enables Robust and Reliable Outcome Prediction in Acute Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2022;39(3-4):266-76.
215. Wichmann TO, Jensen MH, Kasch H, Rasmussen MM. Early clinical predictors of functional recovery following traumatic spinal cord injury: a population-based study of 143 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021.
216. Levasseur A, Mac-Thiong J-M, Richard-Denis A. Are early clinical manifestations of spasticity associated with long-term functional outcome following spinal cord injury? A retrospective study. *Spinal Cord*. 2021;59(8):910-6.

217. Mills PB, Holtz KA, Szefer E, Noonan VK, Kwon BK. Early predictors of developing problematic spasticity following traumatic spinal cord injury: A prospective cohort study. *J Spinal Cord Med.* 2020;43(3):315-30.
218. Flack JA, Sharma KD, Xie JY. Delving into the recent advancements of spinal cord injury treatment: a review of recent progress. *Neural Regen Res.* 2022;17(2):283-91.
219. Kappen TH, van Klei WA, van Wolfswinkel L, Kalkman CJ, Vergouwe Y, Moons KGM. Evaluating the impact of prediction models: lessons learned, challenges, and recommendations. *Diagnostic and Prognostic Research.* 2018;2(1):11.

Annexe 1. International standards for neurological classification of spinal cord injury

	INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)		Patient Name _____ Date/Time of Exam _____ Examiner Name _____ Signature _____
--	--	--	---

	RIGHT MOTOR KEY MUSCLES	Light Touch (LTR)	Pin Prick (PPR)		Light Touch (LTL)	Pin Prick (PPL)	LEFT MOTOR KEY MUSCLES	
		C2						
		C3						
		C4						
UER (Upper Extremity Right)	Elbow flexors C5						UEL (Upper Extremity Left)	
	Wrist extensors C6							
	Elbow extensors C7							
	Finger flexors C8							
	Finger abductors (little finger) T1							
Comments (Non-key Muscle? Reason for NT? Pain? Non-SCI condition?):								
		T2						
		T3						
		T4						
		T5						
		T6						
		T7						
		T8						
		T9						
		T10						
		T11						
		T12						
		L1						
LER (Lower Extremity Right)	Hip flexors L2						LEL (Lower Extremity Left)	
	Knee extensors L3							
	Ankle dorsiflexors L4							
	Long toe extensors L5							
	Ankle plantar flexors S1							
		S2						
		S3						
(VAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No) <input type="checkbox"/>		S4-5					(DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No) <input type="checkbox"/>	
	RIGHT TOTALS						LEFT TOTALS	
	(MAXIMUM)	(50)	(56)	(56)	(56)	(56)	(50) (MAXIMUM)	

MOTOR SUBSCORES		SENSORY SUBSCORES	
UER <input type="checkbox"/> + UEL <input type="checkbox"/> = UEMS TOTAL <input type="checkbox"/>	LER <input type="checkbox"/> + LEL <input type="checkbox"/> = LEMS TOTAL <input type="checkbox"/>	LTR <input type="checkbox"/> + LTL <input type="checkbox"/> = LT TOTAL <input type="checkbox"/>	PPR <input type="checkbox"/> + PPL <input type="checkbox"/> = PP TOTAL <input type="checkbox"/>
MAX (25) (25) (50)	MAX (25) (25) (50)	MAX (56) (56) (112)	MAX (56) (56) (112)

NEUROLOGICAL LEVELS Steps 1-6 for classification as on reverse	1. SENSORY <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td style="text-align: center;">R</td><td style="text-align: center;">L</td></tr></table>	R	L	2. MOTOR <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td style="text-align: center;">R</td><td style="text-align: center;">L</td></tr></table>	R	L	3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NL) <input type="text"/>	4. COMPLETE OR INCOMPLETE? <input type="checkbox"/> <small>Incomplete = Any sensory or motor function in S4-5</small>	5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS) <input type="text"/>	6. ZONE OF PARTIAL PRESERVATION <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td style="text-align: center;">SENSORY</td><td style="text-align: center;">R</td><td style="text-align: center;">L</td></tr><tr><td style="text-align: center;">MOTOR</td><td style="text-align: center;">R</td><td style="text-align: center;">L</td></tr></table>	SENSORY	R	L	MOTOR	R	L
R	L															
R	L															
SENSORY	R	L														
MOTOR	R	L														

Muscle Function Grading

- 0 = Total paralysis
 1 = Palpable or visible contraction
 2 = Active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
 3 = Active movement, full ROM against gravity
 4 = Active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position
 5 = (Normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person
 NT = Not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)
 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Non-SCI condition present *

Sensory Grading

- 0 = Absent 1 = Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity
 2 = Normal NT = Not testable
 0*, 1*, NT* = Non-SCI condition present *

Note: Abnormal motor and sensory scores should be tagged with a "" to indicate an impairment due to a non-SCI condition. The non-SCI condition should be explained in the comments box together with information about how the score is rated for classification purposes (at least normal / not normal for classification).

When to Test Non-Key Muscles:

In a patient with an apparent AIS B classification, non-key muscle functions more than 3 levels below the motor level on each side should be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS B and C).

Movement	Root level
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation Elbow: Supination	C5
Elbow: Pronation Wrist: Flexion	C6
Finger: Flexion at proximal joint, extension Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	C7
Finger: Flexion at MCP joint Thumb: Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	C8
Finger: Abduction of the index finger	T1
Hip: Adduction	L2
Hip: External rotation	L3
Hip: Extension, abduction, internal rotation Knee: Flexion Ankle: Inversion and eversion Toe: MP and IP extension	L4
Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5
Hallux: Adduction	S1

ASIA Impairment Scale (AIS)

A = Complete. No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-5.

B = Sensory Incomplete. Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-5 (light touch or pin prick at S4-5 or deep anal pressure) AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.

C = Motor Incomplete. Motor function is preserved at the most caudal sacral segments for voluntary anal contraction (VAC) OR the patient meets the criteria for sensory incomplete status (sensory function preserved at the most caudal sacral segments S4-5 by LT, PP or DAP), and has some sparing of motor function more than three levels below the ipsilateral motor level on either side of the body. (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status.) For AIS C – less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade ≥ 3 .

D = Motor Incomplete. Motor incomplete status as defined above, with at least half (half or more) of key muscle functions below the single NLI having a muscle grade ≥ 3 .

E = Normal. If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.

Using ND: To document the sensory, motor and NLI levels, the ASIA Impairment Scale grade, and/or the zone of partial preservation (ZPP) when they are unable to be determined based on the examination results.



Page 2/2

Steps in Classification

The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI.

1. Determine sensory levels for right and left sides.

The sensory level is the most caudal, intact dermatome for both pin prick and light touch sensation.

2. Determine motor levels for right and left sides.

Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on supine testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 5).

Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.

3. Determine the neurological level of injury (NLI).

This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and antigravity (3 or more) muscle function strength, provided that there is normal (intact) sensory and motor function rostrally respectively.

The NLI is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.

4. Determine whether the injury is Complete or Incomplete.

(i.e. absence or presence of sacral sparing)

If voluntary anal contraction = No AND all S4-5 sensory scores = 0

AND deep anal pressure = No, then injury is Complete.

Otherwise, injury is Incomplete.

5. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade.

Is injury **Complete**? If YES, AIS=A

NO ↓

Is injury **Motor Complete**? If YES, AIS=B

NO ↓

(No=voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)

Are at least half (half or more) of the key muscles below the neurological level of injury graded 3 or better?

NO ↓

AIS=C

YES ↓

AIS=D

If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E

Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact and the ASIA Impairment Scale does not apply.

6. Determine the zone of partial preservation (ZPP).

The ZPP is used only in injuries with absent motor (no VAC) OR sensory function (no DAP, no LT and no PP sensation) in the lowest sacral segments S4-5, and refers to those dermatomes and myotomes caudal to the sensory and motor levels that remain partially innervated. With sacral sparing of sensory function, the sensory ZPP is not applicable and therefore "NA" is recorded in the block of the worksheet. Accordingly, if VAC is present, the motor ZPP is not applicable and is noted as "NA".

Annexe 2. Spinal Cord Independence Measure (SCIM)

Spinal Cord Independence Measure Scim

Record ID _____

SCIM Date _____

Self-Care

1. Feeding (cutting, opening containers, pouring, bringing food to mouth, holding cup with fluid)

- 0. Needs parenteral, gastrostomy, or fully assisted oral feeding
- 1. Needs partial assistance for eating and/or drinking, or for wearing adaptive devices
- 2. Eats independently; needs adaptive devices or assistance only for cutting food and/or pouring and/or opening containers
- 3. Eats and drinks independently; does not require assistance or adaptive devices

2. Bathing (soaping, washing, drying body and head, manipulating water tap). 2A-Upper body

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance
- 2. Washes independently with adaptive devices or in a specific setting (e.g., bars, chair)
- 3. Washes independently; does not require adaptive devices or specific setting (not customary for healthy people) (adss)

2B- Lower body

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance
- 2. Washes independently with adaptive devices or in a specific setting (adss)
- 3. Washes independently; does not require adaptive devices (adss) or specific setting

3. Dressing (clothes, shoes, permanent orthoses : dressing, wearing, undressing). 3A-Upper body

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance with clothes without buttons, zippers or laces (cwobzl)
- 2. Independent with cwobzl; requires adaptive devices and/or specific settings (adss)
- 3. Independent with cwobzl; does not require adss; needs assistance or adss only for bzl
- 4. Dresses (any cloth) independently; does not require adaptive devices or specific setting

3B- Lower body

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance with clothes without buttons, zippers or laces (cwobzl)
- 2. Independent with cwobzl; requires adaptive devices and/or specific settings (adss)
- 3. Independent with cwobzl without adss; needs assistance or adss only for bzl
- 4. Dresses (any cloth) independently; does not require adaptive devices or specific setting

4. Grooming (washing hands and face, brushing teeth, combing hair, shaving, applying makeup)

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance
- 2. Grooms independently with adaptive devices
- 3. Grooms independently without adaptive devices

Sub-Total 1 (0-20) _____

Respiration and Sphincter Management
5. Respiration

- 0. Requires tracheal tube (TT) and permanent or intermittent assisted ventilation (IAV)
- 2. Breathes independently with TT; requires oxygen, much assistance in coughing or TT management
- 4. Breathes independently with TT; requires little assistance in coughing or TT management
- 6. Breathes independently without TT; requires oxygen, much assistance in coughing, a mask (e.g., peep) or IAV (bipap)
- 8. Breathes independently without TT; requires little assistance or stimulation for coughing
- 10. Breathes independently without assistance or device

6. Sphincter Management - Bladder

- 0. Indwelling catheter
- 3. Residual urine volume (RUV) > 100cc; no regular catheterization or assisted intermittent catheterization
- 6. RUV < 100cc or intermittent self-catheterization; needs assistance for applying drainage instrument
- 9. Intermittent self-catheterization; uses external drainage instrument; does not need assistance for applying instrument
- 11. Intermittent self-catheterization; continent between catheterizations; does not use external drainage instrument
- 13. RUV < 100cc; needs only external urine drainage; no assistance is required for drainage
- 15. RUV < 100cc; continent; does not use external drainage instrument

7. Sphincter Management - Bowel

- 0. Irregular timing or very low frequency (less than once in 3 days) of bowel movements
- 5. Regular timing, but requires assistance (e.g., for applying suppository); rare accidents (less than twice a month)
- 8. Regular bowel movements, without assistance; rare accidents (less than twice a month)
- 10. Regular bowel movements, without assistance; no accidents

8. Use of Toilet (perineal hygiene, adjustment of clothes before/after, use of napkins or diapers)

- 0. Requires total assistance
- 1. Requires partial assistance; does not clean self
- 2. Requires partial assistance; cleans self independently
- 4. Uses toilet independently in all tasks but needs adaptive devices or special setting (e.g., bars)
- 5. Uses toilet independently; does not require adaptive devices or special setting

Sub-Total 2 (0-40) _____

Mobility (room and toilet)
9. Mobility in Bed and Action to Prevent Pressure Sores

- 0. Needs assistance in all activities : turning upper body in bed, turning lower body in bed, sitting up in bed, doing push-ups in wheelchair, with or without adaptive devices, but not with electric aids
- 2. Performs one of the activities without assistance
- 4. Performs two or three of the activities without assistance
- 6. Performs all the bed mobility and pressure release activities independently

10. Transfers : bed-wheelchair (locking wheelchair, lifting footrests, removing and adjusting arm rests, transferring, lifting feet).

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs partial assistance and/or supervision, and/or adaptive devices (e.g., sliding board)
- 2. Independent (or does not require wheelchair)

11. Transfers : wheelchair-toilet-tub (if uses toilet wheelchair : transfers to and from; if uses regular wheelchair : locking wheelchair, lifting footrests, removing and adjusting armrests, transferring, lifting feet)

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs partial assistance and/or supervision, and/or adaptive devices (e.g., grab-bars)
- 2. Independent (or does not require wheelchair)

Mobility (indoors and outdoors, on even surface) 12. Mobility Indoors

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs electric wheelchair or partial assistance to operate manual wheelchair
- 2. Moves independently in manual wheelchair
- 3. Requires supervision while walking (with or without devices)
- 4. Walks with a walking frame or crutches (swing)
- 5. Walks with crutches or two canes (reciprocal walking)
- 6. Walks with one cane
- 7. Needs leg orthosis only
- 8. Walks without walking aids

13. Mobility for Moderate Distances (10-100 meters)

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs electric wheelchair or partial assistance to operate manual wheelchair
- 2. Moves independently in manual wheelchair
- 3. Requires supervision while walking (with or without devices)
- 4. Walks with a walking frame or crutches (swing)
- 5. Walks with crutches or two canes (reciprocal walking)
- 6. Walks with one cane
- 7. Needs leg orthosis only
- 8. Walks without walking aids

14. Mobility Outdoors (more than 100 meters)

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs electric wheelchair or partial assistance to operate manual wheelchair
- 2. Moves independently in manual wheelchair
- 3. Requires supervision while walking (with or without devices)
- 4. Walks with a walking frame or crutches (swing)
- 5. Walks with crutches or two canes (reciprocal walking)
- 6. Walks with one cane
- 7. Needs leg orthosis only
- 8. Walks without walking aids

15. Stair Management

- 0. Unable to ascend or descend stairs
- 1. Ascends and descends at least 3 steps with support or supervision of another person
- 2. Ascends and descends at least 3 steps with support of handrail and/or crutch or cane
- 3. Ascends and descends at least 3 steps without any support or supervision

16. Transfers : wheelchair-car (approaching car, locking wheelchair, removing arm and footrests, transferring to and from car, bringing wheelchair into and out of car)

- 0. Requires total assistance
- 1. Needs partial assistance and/or supervision and/or adaptive devices
- 2. Transfers independent; does not require adaptive devices (or does not require wheelchair)

17. Transfers : ground-wheelchair

- 0. Requires assistance
- 1. Transfers independent with or without adaptive devices (or does not require wheelchair)

Sub-Total 3 (0-40)

TOTAL SCIM SCORE (0-100)

**Annexe 3. PRISMA 2009 Checklist, for the Systematic
Review.**

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4

Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	5
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	7
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	7
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	8 -15
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	7
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	15 - 19
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	20
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	21
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The

PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Annexe 4. Inclusion and exclusion criteria for studies included in the Systematic Review

	Inclusion	Exclusion
Publication type	Published in English in peer-reviewed journals	Editorials, letters, systematic reviews, meta-analyses, preliminary reports with results published in later versions, expert opinions, conferences and textbooks
Population	<ul style="list-style-type: none"> - Individuals with acute Spinal Cord Injury - Age ≥ 16 years old - Presence of neurological deficits secondary to spinal cord injury - Blunt and penetrating trauma included - All neurological levels 	<ul style="list-style-type: none"> - Age <16 - Animal studies - Studies specific to non-traumatic Spinal Cord Injury
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> - Studies including: <ol style="list-style-type: none"> 1) Clinical information available during acute care (or at inpatient rehabilitation admission) 2) Neurological outcome measures available after rehabilitation or after a minimum of 3 months following spinal cord injury 3) Neurological evaluation using a standardized assessment tool such as Frankel grade classification, or International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). 	<ul style="list-style-type: none"> - Studies not reporting neurological outcome.

Study design	<ul style="list-style-type: none">- Studies controlling for potential confounders through multiple regression analyses- Neurological outcome identified as the primary or secondary outcome- Studies providing an effect measure (odds ratios, beta coefficients)	<ul style="list-style-type: none">- Studies not intending to identify predictors of neurological outcome.- Case series or cohort studies with < 10 patients
--------------	---	---

**Annexe 5. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and
Cross-Sectional Studies/ National Heart, Lung, and Blood
Institute, for studies included in the Systematic Review**

Author:				
Year:				
Criteria		Yes	No	Other (CD, NR, NA) *
1	Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2	Was the study population clearly specified and defined?			
3	Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4	Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5	Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6	For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7	Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed? (≥ 3 months)			
8	For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9	Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			

10	Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11	Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
12	Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13	Was loss to follow-up after baseline 40% or less?			
14	Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			
	Quality Rating (Good, Fair, or Poor)			
	Rater #1 initials:			
	Rater #2 initials:			
	Additional Comments (If POOR, please state why):			

Annexe 6. Summary of the studies included in the Systematic Review

Author, Year	Population Type of study Level of Evidence NIH Quality rating	Outcome measure and timing of Follow- up	Predictive factors assessed	Results: Significant predictors of Neurological outcome*
1. Aarabi, 2011	-42 patients with Acute Traumatic Central Cord Syndrome due to spinal stenosis, from January 1, 2000, until April 30, 2008. -AIS C or D -Mean age: 58 (11) years -Prospective cohort study -LoE: I -Quality rating: Good	AMS Follow-up: 12 months	Admission AMS % MCC (Maximum canal compromise) Surgery approach Sagittal diameter of stenotic canal Time to surgery Age Length of parenchymal damage on MRI % of MSCC (Maximum spinal cord compression) Number of stenotic skeletal segments (≥ 3)	Significant predictors of final AMS: - Admission AMS (p=0.003) -Percentage of maximum canal compromise (p=0.02) - Sagittal diameter of stenotic canal (mm) (p=0.02)

			Mechanism of injury	
2. Anderson, 2004	-45 patients with traumatic cervical facet dislocation and admitted between 1995 and 2000 in a regional SCI center -Mean age:40 years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Fair	AMS Follow-up: ≥ 6 months	Admission AMS Age Gender Time to reduction	Significant predictors of final AMS: -Admission AMS (p<0.01) -Age (p=0.01) -Gender (marginal association with a p=0.05) Model Adjusted-R ² :0.8372
3. Biglari, 2016	- 51 patients with acute tSCI from 2009 to 2013 -Age: 43(19) years -Prospective cohort study -LoE: I -Quality rating: Fair	AIS grade Follow-up: 6 months	Time to surgery, Age, Sex Admission AIS grade	Factor significantly correlated to neurological improvement: Admission AIS (p<0.001)
4. Bracken, 1985	- 256 Acute SCI recruited from February 11, 1979, to November 6, 1981, in 9 hospitals.	AMS, ASIA sensory score	AMS and sensory scores, Age, Sex, Degree of consciousness (normal vs. decreased)	Predictors of motor improvement, according to extent-of-injury: -Among plegic patients with complete anesthesia: Admission motor score (p=0.0152),

	<p>-Multicenter, randomized, double-blind, clinical trial</p> <p>-LoE: I</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Myelogram (no block, partial block, total block, and study not performed),</p> <p>Injury type (Closed vs. Open),</p> <p>Presence of cauda equina lesions.</p> <p>Steroid protocol</p>	<p>Age ($\beta=1.02$, $p=0.0217$)</p> <p>-Among plegic patients with partial anesthesia: Female gender ($p=0.0010$)</p> <p>-Among paretic patients with variable anesthesia: Admission motor score ($p=0.0001$), Closed injury ($p=0.0336$)</p> <p>Predictors of improvement in Pinprick sensation:</p> <p>-Among plegic patients with complete anesthesia: Absence of block on myelogram ($p=0.0006$).</p> <p>-Among plegic patients with partial anesthesia: Admission pinprick score ($p=0.000$), Cauda equina ($p=0.0037$), Decreased consciousness ($p=0.0151$)</p>
--	---	-----------------------------	--	--

				<p>Predictors of improvement in light touch sensation:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Among plegic patients with complete anesthesia: Absence of block on myelogram (p=0.0027). -Among plegic patients with partial anesthesia: Admission light touch score (p=0.0003), Steroid protocol (p=0.0057), Male sex (p=0.0240), Decreased consciousness (p=0.0026) -Among paretic patients with variable anesthesia: Admission light touch score (p=0.0001), lower pulse (p=0.0035).
<p>5. Chen, 2009</p>	<p>-49 patients with traumatic central cord syndrome admitted between March 1999 and May 2004</p> <p>-Mean age: 56 years (range: 22-76)</p>	<p>AMS</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Timing of surgery (within 4 days vs. after 4 days),</p> <p>Age,</p> <p>Surgical approach</p>	<p>The improvement in AMS was higher in patients with Younger age (r=0.505, p=0.023);</p>

	<ul style="list-style-type: none"> -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Fair 			
6. Dalkilic, 2018	<ul style="list-style-type: none"> -36 acute cervical SCI patients -Age: 42(13) years -Single-center, prospective, clinical trial -LoE: I -Quality rating: Good 	<p>AIS grade, AMS,</p> <p>Follow-up: 6 months</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Inflammatory cytokines: Interleukin 6 (IL-6), IL-8, monocyte chemotactic protein-1. -Structural proteins: Tau, glial fibrillary acidic protein, and S100b. -MRI: Intramedullary lesion length, hematoma length, hematoma extent, CSF effacement, cord expansion, and maximal spinal cord compression. 	<p>Predictors of AIS conversion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IL-6, IL-8 and MCP-1. - Intramedullary lesion length, hematoma length <p>Predictors of total motor score recovery:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tau, GFAP, and S100b
7. Dobran, 2015	<ul style="list-style-type: none"> -57 patients with cervical SCI from January 2004 to December 2011 -Mean age: 50(21) years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Fair 	<p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 24 months</p>	<p>Admission AIS grade,</p> <p>Time to surgery (<12h vs. 12-72h),</p> <p>Age,</p> <p>Charlson Comorbidity Index (CCI)</p>	<p>Predictors of ASIA score improvement:</p> <p>Admission ASIA grade (p=0.006)</p> <p>Time to surgery <12h (p=0.005)</p> <p>Age (p=0.037)</p>

<p>8. Duh, 1994</p>	<p>- 487 SCI patients admitted from May 14, 1985, through December 18, 1988, in 10 medical centers.</p> <p>- Multicenter, randomized, controlled, double-blind trial</p> <p>-LoE: I</p> <p>-Quality rating: Fair</p>	<p>AMS</p> <p>Follow-up: 6 and 12 months</p>	<p>Admission AIS grade, Admission AMS</p> <p>Time to surgery (≤ 25h, 26-200h, >200h)</p> <p>Age (≤ 25 years vs. >25 years),</p>	<p>Predictors of motor recovery:</p> <p>Initial AIS grade: Incomplete injury (OR=19.02, $p=0.0001$ and OR=13.93, $p=0.0001$ at 6 and 12 months respectively)</p>
<p>9. Dvorak, 2005</p>	<p>- 70 patients with traumatic Central Cord Syndrome admitted to the SCI Unit</p> <p>- Age: 51(18) years</p> <p>- Retrospective</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS</p> <p>Follow-up: ≥ 24 months</p>	<p>Admission AMS</p> <p>Age</p> <p>Low energy vs. High energy</p> <p>Presence of fracture</p> <p>Presence of spondylosis</p> <p>Surgical treatment</p> <p>Brown-Sequard syndrome</p> <p>Spasticity</p> <p>Level of formal education</p> <p>Comorbidities</p>	<p>Admission motor score ($\beta=0.45$, $p=0.0001$)</p> <p>Presence of spasticity ($\beta=-0.39$, $p=0.0003$)</p> <p>Level of formal education ($\beta=0.43$, $p=0.0001$)</p>
<p>10. Dvorak, 2015</p>	<p>-888 patients with traumatic spinal cord injury patients</p>	<p>AMS</p>	<p>AIS grade,</p> <p>Age,</p>	<p>In AIS A patients:</p> <p>-ISS ($\beta=-0.048$, $p=0.002$)</p>

	<p>participating in the RHSCIR and who underwent surgery.</p> <p>-Mean age: 45 years</p> <p>-Prospective observational cohort study</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>Follow-up: 3- 6 months</p>	<p>Vertebral injury (Compression, Dislocation, shear, other)</p> <p>Injury Severity Score (ISS), Neurological level of injury (High cervical C1-C4, Low cervical C5-T1, Thoracic T2-L2),</p> <p>Time to surgery</p>	<p>-Vertebral injury (Compression) ($\beta=1.515$, $p=0.041$)</p> <p>-NLI : C1-C4 ($\beta=2.179$, $p=0.000$) C5-T1($\beta=2.338$, $p=0.000$)</p> <p>In AIS B, C, D patients :</p> <p>-Admission AIS C grade ($\beta =22.893$, $p=0.000$)</p> <p>-NLI: C1-C4 ($\beta=17.364$, $p=0.000$) C5-T1 ($\beta=9.459$, $p=0.008$)</p> <p>-Time to surgery $\leq 24h$ ($\beta=6.258$, $p=0.030$)</p>
11. Failli, 2012	<p>- 1436 patients with SCI AIS A and B</p> <p>-Age range: 15-70 years</p> <p>-Retrospective analysis of the National Spinal Cord Injury Database (NSCID)</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS, AIS grade</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>AIS (AIS B = 0; AIS A = 1)</p> <p>Age (per 10 years increase), Gender, Ethnic group</p> <p>NLI (L1-S1 = 0; C1-C4 = 1; C5-C8 = 2; T1-T6 = 3; T7-T12 = 4),</p> <p>Penetrating injury (no = 0; yes = 1), Spinal surgery (no = 0; yes = 1),</p>	<p>Predictors of AMS improvement:</p> <p>-AIS (AIS B = 0; AIS A = 1): $\beta=-22.21$ ($p<0.0005$)</p> <p>-Age (per 10 years increase): $\beta=2.23$ ($p=0.004$)</p> <p>- Pneumonia/Wound infection: $\beta=-8.21$ ($p<0.0005$)</p>

			Pneumonia/postoperative wound infection (no = 0; yes = 1)	Predictors of AIS conversion: -AIS (AIS B = 0; AIS A = 1): OR=7.72 (p=<0.0005), - NLI: OR=1.53 (p< 0.0005), - Pneumonia/postoperative wound infection: OR=1.89 (p=<0.0005)
12. Fehlings, 2012	- 222 patients with acute cervical SCI enrolled between 2002 and 2009 - Age: 47(16) years -Multicenter prospective cohort study -LoE: II -Quality rating: Good	AIS grade Follow-up: 6 months	Surgical timing (<24h vs. ≥24h) Admission AIS grade, Steroid administration,	Early surgery: OR=2.83, p=0.03 (Odds of at least 2 grade AIS improvement)
13. Fisher, 2005	- 70 ASIA A patients admitted from 1994 to 2001. - Mean age: 31 (11) years - Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good	AMS Follow-up: ≥ 24 months	Gender, Age, Energy associated with the injury (High vs. Low), Vertebral fracture,	Low energy injury (HR=5.51, p=0.017)

			Neurologic Level of Injury, Surgical treatment	
14. Furlan, 2009	<ul style="list-style-type: none"> - 396 patients with SCI enrolled in the NASCIS-3 trial. - Retrospective - LoE: II -Quality rating: Good 	<p>AMS, ASIA sensory score</p> <p>Follow-up: 6 - 12 months</p>	<p>Age-adjusted for Sex, Body mass index, Ethnic group, Blood alcohol concentration, Glasgow coma score on admission,</p> <p>Cause of SCI, Level and Severity of SCI</p>	<p>Predictors of motor recovery:</p> <ul style="list-style-type: none"> -NLI (cervical=1; thoracolumbar=2): $p < 0.0001$ - Severity of SCI (complete=1; incomplete=2): $p < 0.0001$ <p>Predictors of sensory recovery:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Age: $p < 0.0001$ -NLI (cervical=1; thoracolumbar=2): $p < 0.0001$
15. Furlan, 2010	<ul style="list-style-type: none"> -485 patients with SCI enrolled in NASCIS-2, -Retrospective - LoE: II -Quality rating: Good 	<p>AMS, ASIA sensory score</p>	<p>Age-adjusted for Sex, Body mass index, Ethnic group, Glasgow coma score on admission,</p> <p>Cause of SCI, Level and Severity of SCI</p>	<p>Predictors of motor and sensory recovery:</p> <ul style="list-style-type: none"> -NLI (cervical=1; thoracolumbar=2): $p < 0.0001$. - Severity of SCI (complete=1; incomplete=2): $p < 0.0001$

16. Furlan, 2013	<ul style="list-style-type: none"> - 499 patients with acute tSCI enrolled in the NASCIS-3 -Mean age: 35years -A double-blinded, randomized clinical trial -LoE: I -Quality rating: Fair 	AMS, ASIA sensory score Follow-up: 12 months	Blood alcohol concentration (BAC) Confounders included Age, Sex, Race/ethnicity, GCS, Cause and the severity of SCI	BAC on emergency admission was not associated with neurological outcomes.
17. Grassner, 2016	70 patients operated on after traumatic cervical SCI <ul style="list-style-type: none"> -Mean age: 51(17) years -Retrospective analysis of prospectively collected data from July 2004 and July 2014. -LoE: II -Quality rating: Good 	AMS, AIS grade Follow-up: 12 months	Time to surgery (≤ 8 h vs. > 8) Confounding factors: Basal AIS score, age, sex.	Predictor of at least 1 AIS grade conversion: Time to surgery (≤ 8 h vs. > 8): OR: 8.816 (95% CI: 1.846, 42.055)
18. Gupta, 2015	- 69 patients with acute subaxial cervical SCI admitted	AIS grade	Time to surgery (< 48 h vs. ≥ 48), Confounders: Age, Gender,	

	<p>between November 2011 and April 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age: 35(11) years - Prospective observational study -LoE: I -Quality rating: Good 	<p>Follow up: 12 months</p>	<p>Associated injury, Comorbidities, Steroid administration, NLI</p>	<p>Time to surgery (<48h vs. ≥48): on multivariate logistic regression, there was no significant difference in improvement in the ASIA scale between the two groups.</p>
19. Harrop, 2011	<p>-95 patients with T4-S5 level traumatic SCI enrolled from January 1995 to January 2005.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospective -LoE: II -Quality rating: Fair 	<p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>NLI</p> <p>Age</p> <p>Gender</p> <p>Ethnicity</p> <p>Mechanism of injury</p>	<p>NLI: OR=1.44, 95% CI:1.26–1.71</p>
20. Ishida, 2002	<p>- 22 patients with the acute central cervical cord Injury</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mean age: 45 years -Prospective study -LoE: I 	<p>AMS,</p> <p>ASIA sensory score,</p> <p>Follow-up: 24 months</p>	<p>Abnormal MRI signal intensity</p> <p>Admission AMS,</p> <p>Age,</p> <p>Spondylosis,</p> <p>Canal stenosis,</p> <p>Ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)</p>	<p>Motor function recovery:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Absence of MRI abnormality (OR=64, p=0.006) -Admission AMS (OR=3.67) <p>Pinprick sensation recovery:</p>

	-Quality rating: Fair			-Absence of MRI abnormality (OR=15, p=0.029) -Younger age (OR=2.19, p=0.030) Light touch sensation recovery: -Absence of MRI abnormality (OR=13, p=0.041) -Younger age (OR= 2.02, p=0.042)
21. Jug, 2015	- 42 patients with acute tSCI and fracture or dislocation of the subaxial cervical spine (AIS A-C) enrolled from January 2007 to December 2012 -Prospective cohort study -LoE: I -Quality rating: Good	AIS grade, Follow-up: 6 months	Time to surgery (8h vs. 8-24h), Spinal canal compromise, Admission AIS grade	Significant predictors of neurological outcome: Surgery within 8h ($\beta=2.4$, p=0.004)
22. Kingwell, 2010	-51 patients with thoracolumbar (T11-L3) SCI from January 1, 1995, and December 31, 2005	AMS Follow-up: ≥ 2.7 years	Neural axis level of injury (Conus medullaris, Cauda equina) on MRI Admission AMS Anal sensation (initially present)	Neural axis level of injury: Conus medullaris ($\beta=8.41$, p=0.04) Cauda equina ($\beta=9.30$, p=0.05)

	<ul style="list-style-type: none"> -Age: ≥18 years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good 		Time to surgery (24 hr)	<ul style="list-style-type: none"> Admission AMS ($\beta=-3.69$, $p=0.01$) Presence of anal sensation ($\beta=13.18$, $p=0.01$)
23. Kwon BK, 2017	<ul style="list-style-type: none"> - 50 acute SCI patients -Mean age: 42(14.9) years - Prospective observational study -LoE: I -Quality rating: Good 	<ul style="list-style-type: none"> AMS, AIS grade, Follow-up: 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> -Inflammatory markers: IL-6, IL-8, and MCP-1, -Structural markers: tau, S100b, and GFAP, 	<ul style="list-style-type: none"> IL-6, IL-8, MCP-1, tau, S100b, GFAP,
24. Kwon SY, 2015	<ul style="list-style-type: none"> -38 patients with SCI associated with ossification of the posterior longitudinal ligament. -Mean age: 62years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good 	<ul style="list-style-type: none"> AMS, AIS grade Follow-up: 12 months 	<ul style="list-style-type: none"> Age, Initial AMS, Severity of intramedullary signal intensity (SI grade), Space available for the spinal cord (SAC) 	<ul style="list-style-type: none"> Predictors of improvement in AMS: -Age $\beta= -1.073$, $p= 0.0098$ -SI grade $\beta=-7.996$ $p<0.001$ -Initial AMS: $\beta=0.876$, $p<0.001$ -SAC: $\beta=4.822$, $p<0.016$
25. Lee, 2018	<ul style="list-style-type: none"> -56 patients with traumatic SCI. 	<ul style="list-style-type: none"> AIS grade 	<ul style="list-style-type: none"> Time to surgery ($\leq 8h$ vs. 8-24h), Confounding factors: 	<ul style="list-style-type: none"> Time to surgery: OR: 0.128 (95% CI: 0.031-0.521)

	<ul style="list-style-type: none"> -Mean age: 51 (17) years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good 	Follow-up: ≥6 months	Initial AIS grade Age, Sex, Smoking,	Completeness: OR: 9.611 (95% CI: 1.748–52.848) 0.009
26. Lenehan, 2010	<ul style="list-style-type: none"> -73 patients with acute Central Cord Syndrome (AIS grade C and D) - Mean age: 58(14) years - Ambispective analysis of observational data -LoE: II -Quality rating: Good 	AMS, AIS grade Follow up: 12 months.	Time to surgery (≤24h vs. >24h)	Early surgery (<24h)
27. de Mello Rieder, 2018	<ul style="list-style-type: none"> - 52 patients with SCI -Mean age: 35 (14) years - Prospective cohort study -LoE: -Quality rating: Good 	ASIA score Follow-up: 6 months	Neuron-specific enolase, Interleukin-6, Glial-derived neurotrophic factor, Neurotrophic growth factor	No significant correlation was found between serum biomarkers and neurologic outcomes.
28. Martineau, 2019	<ul style="list-style-type: none"> - 82 patients with cervical tSCI. - Mean age: 52 (17) years 	AMS, AIS grade,	Initial AIS grade Intramedullary hemorrhage, Intramedullary lesion length,	Predictors of follow-up AMS: - Initial AIS grade $\beta=19.741$ (95% CI: 15.921–23.561)

	<p>- Retrospective analysis of a prospective Cohort</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>Follow-up: 6-12 months</p>	<p>Maximal spinal cord compression (MSCC)</p>	<p>- Intramedullary hemorrhage $\beta = -16.439$ (95% CI: $-28.673, -4.205$)</p> <p>Predictors of AIS grade conversions for patients with an initial AIS grade A, B or C:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initial AIS grade $\beta = 0.897$ (95% CI : $-0.159 - 1.953$) - Intramedullary hemorrhage $\beta = -0.574$ (95% CI: $-2.252 - 1.104$) - Lesion length $\beta = -0.0215$ (95% CI: $-0.067 - 0.024$). <p>Predictors of reaching follow-up AIS grade of D or E for patients with an initial AIS grade A, B or C:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initial AIS grade $\beta = 1.998$ - Intramedullary hemorrhage $\beta = -1.938$
--	--	-------------------------------	---	---

<p>29. Martinez-Perez, 2017</p>	<p>-86 patients with acute traumatic cervical SCI</p> <p>-Age: ≥ 18 years</p> <p>-Retrospective review of a prospectively collected database</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Initial AIS grade</p> <p>Facet dislocation (yes/no)</p> <p>Length of spinal cord edema</p>	<p>Facet dislocation (yes/no): $\beta = -1.8$, $p=0.015$</p> <p>Length of spinal cord edema ($>36/<36$mm): $\beta = 1.36$, $p=0.03$</p> <p>Initial AIS grade $\beta = 1.29$, $p=0.02$</p>
<p>30. Miyanji, 2007</p>	<p>-100 patients with traumatic cervical SCI admitted from 2000 through 2005</p> <p>-Mean age: 45 years</p> <p>-Prospective study</p> <p>-LoE: I</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS</p> <p>Follow-up: 7.3 months (1-35)</p>	<p>Admission AMS</p> <p>Maximum spinal cord compression (MSCC)</p> <p>Maximum canal compromise (MCC)</p> <p>Spinal cord hemorrhage</p> <p>Cord swelling</p>	<p>Predictors of follow-up motor score:</p> <p>Admission AMS, $p<0.001$</p> <p>Spinal cord hemorrhage, $p<0.002$</p> <p>Cord swelling and MSCC (in the absence of the initial AMS)</p>
<p>31. Nasi 2019</p>	<p>-81 patients with complete cervical spinal cord injury.</p> <p>-Age range: 16-84 years</p> <p>-Prospective study</p> <p>-LoE: I</p>	<p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Admission AIS grade</p> <p>Time to surgery (<12 and $12-48$h)</p> <p>Age</p> <p>Charlson Comorbidity Index</p>	<p>Significant predictors of AIS grade change:</p> <p>Admission AIS grade ($p=0.017$)</p>

	-Quality rating: Good			Time to surgery (<12 and 12-48h) (p=0.005) Age (p=0.037)
32. Newton, 2011	-57 cases of cervical facet dislocations with cord involvement admitted from 1988 to 2000. -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good	Frankel grades	Time to reduction, Initial Frankel grades	Time to reduction $\beta=-0.037$, $p = 0.001$ In patients whose dislocation was reduced after 4 hours, there was a strong association between admission and discharge Frankel grade ($r_s=0.88$, $r_s=0.75$, and $r_s = 0.95$, for 5-8h, 9-25h and 26-720h respectively)
33. Papadopoulos, 2002	-91 patients with acute tSCI from 1990 to 1997 -Age: 32(2) years -Prospective study -LoE: I -Quality rating: Good	Frankel grade Follow-up: 33 months (2 months - to 8 years)	Admission Frankel grade Mechanism of injury Age Sex ISS	Admission Frankel grade ($p<0.001$)
34. Paquet, 2018	-176 Stable cervical spinal cord injury (SSCI) and 356 unstable	AMS	Age, Initial AMS and AIS,	-Age: $\beta=-0.001$ ($p=0.716$) -AIS:

	<p>cervical spinal cord injury (USCI)</p> <p>-Prospective observational study.</p> <p>-LoE: I</p> <p>-Quality rating: Good</p>		<p>Acute surgery,</p> <p>Count of comorbidities,</p> <p>NLI,</p> <p>Injury morphology (stable vs. Unstable).</p>	<p>A: $\beta=-0.440$ ($p=0.002$)</p> <p>B: $\beta=-0.661$ ($p=0.000$)</p> <p>C: $\beta=1.049$ ($p<0.0001$)</p> <p>D: Ref</p> <p>-Stable injury: $\beta=0.270$ ($p<0.033$)</p>
35. Parashari, 2011	<p>-62 patients of traumatic SCI,</p> <p>-Prospective</p> <p>-LoE: I</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Cord compression</p> <p>Cord hemorrhage</p> <p>Cord edema</p>	<p>Cord hemorrhage ($0<1\text{cm}, 1>\text{cm}$)</p> <p>OR=6.73 ($p=0.032$)</p>
36. Pollard, 2003	<p>-130 patients with traumatic, incomplete, cervical SCI</p> <p>-Retrospective</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Fair</p>	<p>AMS,</p> <p>ASIA sensory score,</p> <p>Follow-up: 48 months</p>	<p>Time to surgery ($<24\text{h}$ vs $\geq 24\text{h}$),</p> <p>Type of fracture,</p> <p>SCI syndrome,</p> <p>Mechanism of injury,</p> <p>Age,</p> <p>Sex,</p> <p>Race</p> <p>Steroid administration</p>	<p>Age (≤ 18 years),</p> <p>Central cord</p> <p>Brown–Sequard syndrome</p>

37. Pull, 2009	-76 patients with a cervical spine fracture after blunt cervical trauma -Age: 41(18) years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good	Sensory and/or motor loss Follow-up: 12 months	Injury Severity Score (ISS), C7 involvement, Spinal cord compression, Vertebral body involvement, Surgical treatment.	ISS, p=0.001 Involvement of C7, p=0.030 Vertebral body involvement, p=0.042 Spinal cord compression, p=0.027
38. Ramírez-Villaescusa, 2018	-28 patients with thoracolumbar fractures - Observational longitudinal retrospective study -LoE: II -Quality rating: Good	AIS grade Follow-up: 24 months	Time to surgery (≤ 8 vs. >8 h) ISS, location, approach Type of fracture.	Time to surgery: $\beta = -1.11$, p=0.037
39. Roach, 2018	-6378 patients with penetrating (PSCI) and blunt (BSCI) SCI -Median age: - Blunt: 41 years -Penetrating: 25 years	AIS grade Follow-up: 12 months	Completeness NLI Age Penetrating (PSCI) vs. Blunt (BSCI) SCI	Complete SCI: OR: 0.26 (95% CI: 0.17-0.39) Cervical SCI: OR:1.73 (95% CI: 1.32-2.28)

	-Retrospective analysis of the Spinal Cord Injury Model Systems (SCIMS) database. -LoE: II -Quality rating: Good			BSCI: OR: 1.74 (95% CI: 1.13-2.70)
40. Selden, 1999	-55 patients with traumatic cervical injury (A-D) -Age:29(2) years -Prospective -LoE: I -Quality rating: Good	Frankel grade Total motor score Follow-up: 18.5 ±2.9 months (1-74)	Initial Frankel grade Presence of the Intra-axial hematoma, Length of spinal cord hematoma, Length of spinal cord edema, Spinal cord compression by extra-axial hematoma	Initial Frankel grade (p<0.001) Intra-axial hematoma (p<0.001) Length of spinal cord hematoma (p=0.02), by extra-axial hematoma (p=0.041)
41. Sewell, 2018	-95 Patients with acute traumatic cervical SCI and concomitant chest injuries. -Age range: 16 - 83 years -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Good	AIS grade Follow-up: 6 months	Admission AIS grade Time to surgery (≤24h and >24) Age	Significant predictors of AIS grade change: Younger age: OR= 0.952; P < 0.01 Incomplete SCI (AIS A vs. B-D): OR=14.9, P < 0.01
42. Sipski, 2004	- 14,433patients with SCI	AMS,	Age	

	<p>within 30 days of the injury.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Case series -LoE: II - Quality rating: Good 	<p>AIS grade,</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Gender</p>	<p>Women: OR=1.18; 95% CI, 0.96 –1.45.</p> <p>Not statistically significant.</p>
43. Skeers, 2018	<p>-34 patients with traumatic thoracolumbar SCI (T1 - L1) admitted between 2010 and 2014.</p> <p>-Mean age:35(16) years</p> <p>-Retrospective</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Fair</p>	<p>AIS Grade A</p> <p>Follow-up: 6 months</p>	<p>-Maximal spinal cord Compression >40%</p> <p>-Cord swelling >30%,</p> <p>- Cord swelling length >1.33 segmental unit</p> <p>- % Maximal canal compromise (MRI, CT)</p> <p>- Level (T1 to T8)</p> <p>-Fracture (distraction, dislocation)</p> <p>-Mechanism of injury (fall vs. impact trauma)</p> <p>-Age,</p> <p>-Time to surgery</p>	<p>Predictors of the likelihood of complete injury (AIS A) at the final assessment:</p> <p>Maximal spinal cord compression >40% (OR=11.20, p<0.01),</p> <p>Level T1 to T8 (OR=5.50, p=0.03),</p> <p>Fracture (distraction (OR=12.05, p=0.01),</p>
44. Streijger, 2017	<p>- 29 patients with acute SCI</p> <p>-Mean age: 46(3) years</p>	<p>AMS,</p> <p>AIS grade,</p>	<p>165 proteins from CSF</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> - Prospective observational study (targeted proteomics analysis of cerebrospinal fluid (CSF) samples) -LoE: I -Quality rating: Good 	Follow-up:6 months		46 proteins with a significant association with motor score recovery
45. Tator, 1995	<ul style="list-style-type: none"> -552 patients with ASCI from 1947 to 1981 and divided into two groups: Those managed before the establishment of an Acute SCI Unit (Pre-ASCIU: 1947-1973) and those managed in an Acute SCI Unit (ASCIU: 1974-1981). -Mean age: 32 years (Pre-ASCIU group) and 27 years (ASCIU group) -Retrospective -LoE: II -Quality rating: Fair 	<p>Neurological recovery index,</p> <p>Follow-up:</p> <p>Pre-ASCIU: 12-18 months</p> <p>ASCIU group: 6-12 months</p>	Admission grade (severity), Level (anatomical level), Injury Severity Score (ISS)	<p>Higher neurological recovery was strongly associated with:</p> <p>Less severe SCI (p=0.0001)</p> <p>Less Injury Severity Score (p=0.0075)</p> <p>More cephalad injuries (p=0.0013)</p>

<p>46. Tong, 2018</p>	<p>-591 patients with acute traumatic SCI</p> <p>-Mean age: 32 (13) years</p> <p>-Retrospective</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS,</p> <p>AIS grade,</p> <p>Follow-up:6 months</p>	<p>Albumin concentration</p> <p>Age,</p> <p>Sex,</p> <p>Injury completeness (AIS A/B and C/D)</p>	<p>AIS grade:</p> <p>-Albumin concentration OR: 1.9 (95% CI: 1.13, 3.36)</p> <p>-AIS C/D OR: 43.34 (95% CI: 21.32, 88.10)</p> <p>AMS:</p> <p>- Albumin concentration $\beta=3.7$, $p=0.002$</p> <p>-Age $\beta=-0.08$, $p=0.046$</p> <p>-AIS C/D $\beta=36.47$, $p<0.001$</p>
<p>47. Wilson, 2012</p>	<p>-84 patients with SCI from January 2007 to January 2009</p> <p>-Age >16 years</p> <p>-Prospective cohort study</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS, AIS grade from the time of acute-care admission until the time of rehabilitation discharge</p>	<p>Time to surgery</p> <p>Admission AIS grade</p> <p>Neurological level of injury (NLI)</p>	<p>Surgical timing (<24h vs \geq24h) ($\beta=13.0$, $p=0.01$)</p> <p>AIS grade (complete vs incomplete) ($\beta=-15.0$, $p=0.01$)</p> <p>NLI: $p<0.01$</p> <p>-Lumbo-sacral ($\beta = -26.0$)</p> <p>-Thoracic ($\beta= -7.2$)</p>

48. Wilson, 2013	<p>-421 patients with cervical SCI with and without facet dislocation</p> <p>-Age: 48 (17) years</p> <p>- Prospective cohort study</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS, AIS grade,</p> <p>Follow-up: 12 months</p>	<p>Facet dislocation vs. Non-facet dislocation,</p> <p>Admission AIS grade,</p>	<p>Facet dislocation ($\beta = -6.6$, $p=0.04$)</p> <p>Preoperative AIS grade: $p<0.01$</p> <p>AIS grade A ($\beta=-0.5$)</p> <p>AIS grade B ($\beta=23.3$)</p> <p>AIS grade C ($\beta=30.2$)</p>
49. Wilson, 2018	<p>-86 patients with thoracic SCI secondary to a blunt mechanism.</p> <p>-Age: 40 (16) years</p> <p>-Retrospective analysis of a prospectively maintained database</p> <p>-LoE: II</p> <p>-Quality rating: Good</p>	<p>AMS,</p> <p>AIS grade</p> <p>Follow-up: 6-12 months</p>	<p>AIS grade:</p> <p>Methylprednisolone sodium succinate (MPSS) administration</p> <p>Surgery before 24 h</p>	<p>Effect of predictors on AMS recovery:</p> <p>Parameter estimate (95% CI)</p> <p>- AIS grade:</p> <p>AIS A (ref) -</p> <p>AIS B : 14.20 (6.66,21.73), $p<0.01$</p> <p>AIS C : 17.14 (8.24,26.05), $p<0.01$</p> <p>AIS D: 16.37 (3.90,28.83), $p=0.01$</p> <p>MPSS administration: -1.90 (-8.10,4.28)</p> <p>-Surgery prior to 24 h: 7.01 (1.14,13.03), $p=0.02$</p>