



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2014

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Lisa HUMBERTJEAN

Le jeudi 23 octobre 2014

**FACTEURS PREDICTIFS DE PASSAGE EN MORT ENCEPHALIQUE CHEZ
LES PATIENTS VICTIMES D'UN AVC GRAVE SUIVIS PAR LES
COORDINATIONS HOSPITALIERES DE PRELEVEMENTS D'ORGANES
EN LORRAINE**

Jury :

M.VESPIGNANI Hervé	Professeur	Président
M.BOLLAERT Pierre Edouard	Professeur	Juge
M.DUCROCQ Xavier	Professeur	Juge
M.RICHARD Sébastien	Docteur	Directeur
M.DURIN Laurent	Docteur	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

François PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY (*à partir du 1^{er} novembre*)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président,

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani,

Professeur de neurologie,

Chevalier de l'ordre des palmes académiques,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous guider tout au long de sa réalisation. Nous vous remercions pour votre sens de la pédagogie et votre enseignement dont vous nous avez fait profiter toutes ces années. Nous avons appris rigueur et à vos côtés. Nous espérons que ce travail réponde à vos attentes. Soyez assuré de nos respectueuses considérations et de notre fidèle dévouement.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre- Edouard Bollaert

Professeur d'anesthésiologie -réanimation

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Xavier Ducrocq

Professeur de neurologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée. Nous avons eu la chance de travailler à vos côtés : vos connaissances et votre éthique sont pour nous un modèle. Soyez assuré de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur,

Monsieur le Docteur Sébastien Richard

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger et juger ce travail. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée pour mener à bien ce projet. Au cours de notre formation, nous avons pu bénéficier de la rigueur de votre raisonnement et de l'étendue de vos connaissances que vous avez su nous transmettre avec dévouement. Vous trouverez ici, l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Laurent Durin

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions pour votre accompagnement attentif et rigoureux. Votre présence et votre implication nous ont été d'une grande aide. Nous avons pu apprécier au cours de notre formation votre gentillesse et votre sens de la pédagogie. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A tous nos Maîtres d'internat,

A Monsieur le Docteur Jean Christophe Lacour. J'ai beaucoup appris à vos côtés, vous avez su nous transmettre votre savoir en neurologie et en sciences humaines. Chaque garde et chaque visite ont été un puits de connaissances extraordinaire. Vous m'avez appris à relativiser dans certaines circonstances.

A Monsieur le Docteur Bernard Huttin. Vous êtes le premier neurologue à m'avoir transmis l'envie de poursuivre dans cette voie, toujours à l'écoute de vos internes, vous avez donné une dimension chaleureuse et humaine à mon internat.

A Monsieur le Docteur Romain Boyez. J'ai découvert la neurologie avec vous dans les Vosges, vous m'avez transmis tout votre savoir et rattrapé mes ponctions lombaires ratées ! J'ai toujours été impressionnée par votre gentillesse et votre calme au quotidien.

A Madame le Docteur Alexandrine Larue. J'ai trouvé en vous ma grande sœur spirituelle, la reine du doppler et du vasculaire, rigoureuse et investie dans tout ce que vous faites. Quel plaisir de travailler au quotidien avec vous entre AVC, et coups de cœur culinaires ou photographiques.

A Monsieur le Docteur Sébastien Delassaux. L'étendue de vos connaissances m'avait marqué lors de mon premier semestre, et n'a fait que s'accroître au fil des années. Vous êtes pour moi un modèle.

A Monsieur le Professeur Louis Maillard. Mon trimestre au laboratoire d'explorations fonctionnelles m'a permis de surfer sur les vagues de l'épileptologie, une discipline rigoureuse et exigeante en termes de connaissances neurologiques. Vous avez l'art et la manière de nous les transmettre avec passion, je vous en remercie.

A Madame le Docteur Mirela Muresan . Vous avez été pour nous une référente de qualité pendant notre internat, toujours attentive et disponible pour les internes. Votre bonne humeur légendaire a permis d'apporter de la légèreté à certaines situations difficiles et nous ne pourrons jamais assez vous remercier pour cela.

A mes chefs de clinique, les Docteurs Gioia Mione, Jacques Jonas, Simon Gaud, Solène Frismand et Aurélie Siri pour votre patience lors de notre apprentissage neurologique. Travailler à vos côtés a été pour moi une grande source de motivation.

Aux autres médecins qui m'ont beaucoup appris durant ce compagnonnage : aux professeurs Taillandier Luc, Debouverie Marc et Wall Denis. Aux docteurs Enea Ana, Vignal Jean Pierre, Beauchene Patrick, Zuily Stéphane, Pittion Sophie, Longchamp Philippe, Gospodaru Nicolai, Schaff Jean Luc, Pautot Jean, Deblais Yves, Pasteanu Anca, Chouvet Etienne et Planque Evelyne

A toutes les autres personnes qui m'ont aidé de près ou de loin pour ce travail: A Monsieur Renaud Fay pour votre patience sans limite, Monsieur Arnaud Brunot et Monsieur Frédéric Laurent sans qui beaucoup de scanners ou d'IRM seraient restés illisibles ! Au Docteur Hélène Grégoire pour votre gentillesse et votre disponibilité pour ce travail, au Docteur Bénédicte Maier, à toutes les infirmières et infirmiers des coordinations hospitalières de Lorraine : vous faites un travail remarquable au quotidien.

A Jérôme pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien, pour ton aide précieuse durant ces derniers mois, pour nos voyages au bout du monde et pour ton amour et ta gentillesse qui m'accompagnent chaque jour.

A Maman pour tout ce que tu as fait pour moi, pour toute l'attention que tu m'as portée durant ces longues années... (Le bouchon de « cocotte minute », les virées shopping pour décompresser et les baignades ardéchoises), parce que sans toi rien n'aurait été possible.

A Papa pour la rigueur que tu m'as transmise, pour ton originalité et ta singularité qui te caractérisent tant et qui font de toi un père extraordinaire.

A Bruce, en l'an 2000, ta vie a changé de direction, nous t'avons suivi dans ce labyrinthe, et c'est au cours de cette difficile aventure, que l'envie de devenir neurologue est née, en espérant un jour enfoncer certaines portes fermées. Tout n'est pas encore gagné, mais je serai toujours là pour toi.

A Inès, ma « Beauté » fatale, pétillante et scintillante, je suis si fière de toi.

A Boris mon « carreaux-logue » adoré ;-)

A Tonton et Tata, mes deuxièmes parents du Pont de pierre !

A Claudette, Christian, Florence, pour être des grands parents au top. A Gilbert et Henry qui nous regardent d'un œil attentionné ce soir, c'est certain.

A Greg et Anne France, Aurély et Vincent, Pierre Alexandre et Nathalie, Pierre Emmanuel et Estella

A mes deux neveux que j'aime si fort et à leur maman.

A François et Danièle, Annette, Laurie et Olivier pour votre gentillesse

A Janou : Comme tu le sais déjà « je ne reconnais plus personne en Harley Davidson » surtout à Moscou pardi ! Merci pour les brocantes du dimanche (quatre fois rien !) et surtout ta présence inestimable depuis toutes ces années.

A Ophélie, ma vraie fausse sœur jumelle, ma Barbie psychiatrie, pour les vacances de folie que l'on a passées ensemble, pour nos amours félins en commun.

A mes petits Bourguignons : Anne lise, Charles, Guillaume, Aurélien, Lise, toujours prêts pour faire la fête ;-) n'est ce pas les Gatsby ?

A tous les Spinaliens : Charlène, Camille, Alex, John, Simon, Gaittha, Sébastien et maintenant Soane pour votre précieuse amitié, pour les soirées sushis champagne, les petits barbec, nos déguisements de fantomettes dans les sous sols de l'hôpital, les Johnnettes, les pots de thèse qui commencent à s'enchaîner ;-), les bébés, les mariages et les maisons à venir !

A Laurent pour ce premier semestre au CHU ensemble, le début d'une longue amitié qui a commencé devant la fontaine du 3C ;-), pour ton humour indétrônable et tes délicieuses paupiettes. Promis on trouvera le secret du fondant à l'orange !

A Arnaud, sans toi, nous n'aurions pas pu sabrer le champagne ;-)

A Lavinia pour ton soutien quotidien et ton accent chantant réconfortant. Au delà de nos affinités neurologiques, tu es devenue une amie chère, pupici !

A tous mes autres co internes de neuro et d'ailleurs : Remi, Chifa, Camille, Anne Charlotte et Mathieu Cloclo , Jennifer, Anne Laure, Guillaume, Maud, Celso, Nicolas, Basile, Walid, Laure, Guillaume et Charles Henry mes cardiologues favoris , pour les fous rires et les cafés au relais H, les apéros neuro, et l'entraide indispensable sans laquelle nous n'aurions pu survivre au légendaire biiiippp 221. Des amis comme vous ça n'a pas de prix !

A Melchior, Orlando, Justine, Nathan et Laure pour avoir été des externes de haute voltige.

A Anne et Yohann, Jean Baptiste et Madia, Ben et Camille pour les petits diners sympathiques, les vacances au soleil et la préparation du marathon de Paris! Il paraît qu'on remet ça en 2015 ?!

A Georges et Cécile, vous déménager a été un pur bonheur, vous nous avez fait découvrir l'Auvergne et le saint nectaire fermier, merci !

A Mysticat et Lutèce, mon Ying et mon Yang !

A toute l'équipe d'Epinal : Chantal, Isabelle, Françoise, Séverine, Laurie, Aurore, Cécile, Céline, Delphine, Alexa, Jessica, Gaëlle, Hélène, Fanny, Mélanie, Nicolas, Patricia, Marie, Aurélie, Cyrielle, Stéphanie, Marie, Valérie , vous êtes une équipe formidable !

A toute l'équipe de Nancy : Baya, Claudine, Nikes, Patricia, Thomas, Olivier, Maryline, Katia, Manon, Marie, Cindy, Theresa, Pascale, marie Odile, Aline

A toute l'équipe de Briey : Armelle, Céline, Angélique, Maryline, Nadine, Nadia, et Alain.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Predictive factors of brain death in severe stroke patients identified by organ procurement and transplant coordination in Lorraine, France

Running title: Predictive factors of brain death in stroke patients

Cover letter

Dear editor,

We would like to submit for publication in your journal as an original work a paper about determining predictive factors of progression to brain death (BD) in patients with severe stroke. Stroke is now the first cause of BD and identifying these patients is all the more important as they represent potential organ donors. However, there are no defined criteria predicting progression to BD at the acute phase of stroke. Consequently, neurologists either fail to identify these patients or introduce intensive care unit measures to protect organs in patients with a low probability of presenting BD. We conducted a retrospective multicenter observational study to collect clinical and paraclinical data of patients with severe strokes identified by hospital organ procurement and transplant coordination (OPTC) according to a national program for the identification of comatose patients in Lorraine, eastern France. The final endpoint was adjudicated BD. Population characteristics of patients who presented BD and those who did not were compared. Of the 400 patients included, 91 presented BD. An initial Glasgow score of ≤ 6 ($p < 0.0001$), lesion volume > 65 mL ($p = 0.040$), herniation

($p=0.038$), hydrocephalus ($p<0.0001$), initial systolic blood pressure > 150 mmHg ($p=0.034$) and a history of alcohol abuse ($p=0.002$) were found significantly associated with progression to BD. A predictive score ranging from 0 to 5 for patients with unquantifiable lesion volume (subarachnoid hemorrhage, brain stem infarctions) and 0 to 6 for patients with quantifiable lesion volume was built from these results. It represents a simple and reliable tool to help neurologists in stroke units make the difficult decision of whether to consider a patient with a high probability of presenting early BD as a potential organ donor.

We believe this work would be of high interest for your readers and hope you will find it suitable for publication.

Publications of Cerebrovascular diseases have been checked to add appropriate material to references of this work.

The English has been reviewed by a native-English speaker with scientific expertise.

HUMBERTJEAN Lisa

Department of Neurology,

CHU Nancy,

Hopital Central,

29 avenue du Marechal de Lattre de Tassigny-CO n° 34 54035 Nancy Cedex, France.

E-mail: lisa_humbertjean@hotmail.com

Abstract

Background: Severe strokes are now the leading cause of brain death (BD). Potential donors require intensive care unit (ICU) management to protect organs while waiting for possible progression to BD. There are no established predictive factors to identify patients with a high probability of presenting BD. We set out to determine predictive factors of BD progression in patients with severe stroke and to build a prognostic score to help neurologists manage such patients.

Method: We retrospectively collected clinical (sex, age, initial Glasgow score, initial arterial pressure, cardiovascular risk factors), and paraclinical (lesion volume, presence of herniation, hydrocephalus on brain imaging) data of consecutive severe stroke patients with a potential progression to BD through the hospital organ procurement and transplant coordination system in five centers in Lorraine (France) between 1st January 2012 to 31 December 2013. Final endpoint was adjudicated BD. Statistical comparison of each factor was made between patients with and without BD. A prognostic score was made based on factors significantly associated with BD.

Results: Of 400 included patients 91 (23%) presented adjudicated BD. Initial Glasgow score ≤ 6 ($p < 0.0001$), lesion volume > 65 mL ($p = 0.040$), herniation ($p = 0.038$), hydrocephalus ($p < 0.0001$), initial systolic blood pressure > 150 mmHg ($p = 0.034$) and past history of alcohol abuse ($p = 0.002$) were significantly associated with BD progression. In patients with

quantifiable lesion volume the likelihood of presenting BD was 6 times greater for those with a score of 2 to 3 vs. 0 to 1 ($p=0.006$) and 28 times greater for a score of 4 to 6 vs. 0 to 1. In patients with unquantifiable lesion volume (subarachnoid hemorrhage and brain stem infarction) the likelihood of presenting BD was 2 times higher for those with a score of 2 vs. 0 to 1 ($p=0.096$) and 8 times higher for those with a score of 3 to 5 vs. 0 to 1.

Introduction

Stroke is the first cause of brain death (BD) and accounted for around 58% of organs for donation in France in 2013. However, identifying patients with severe stroke which could progress to BD is particularly difficult in stroke units because of a lack of clearly established predictive clinical or paraclinical criteria. Previous studies have identified simple predictive clinical signs for BD in comatose patients but only following hemorrhagic strokes or traumatic brain injuries which is not representative of the population of patients in stroke units [1]. In practice, neurologists do not have a reliable tool to predict BD which results in a failure of screening potential organ donors among stroke patients and a risk of inflicting invasive resuscitation measures to protect the organs in patients with a low probability of BD. Determining the predictive factors of BD could help neurologists to better identify potential organ donors and to make the difficult choice between management in the intensive care unit (ICU) to preserve the organs until BD and a withholding and withdrawing decision. We designed a study to determine predictive clinical and paraclinical factors of BD in stroke victims and to establish a simple score usable in clinical practice.

Method

We conducted a multicenter observational retrospective cohort study in five centers in Lorraine, a region in the east of France. Between 1 January 2012 to 31 December 2013 we collected information from all stroke patients with a no-therapy decision and a possible progression to BD as identified by the hospital Organ Procurement and Transplant Coordination (OPTC), according to the French program for the identification of comatose patients admitted to hospital.

Patients

The inclusion criteria were presence of a recent stroke (hemorrhagic or ischemic), and/or subarachnoid hemorrhage (SAH) on brain imaging (CT scan or a brain MRI) and an identification by OPTC following a no-therapy decision due to a predictive poor outcome.

The exclusion criteria were cerebral hemorrhage or ischemic injury after a brain trauma.

Data collection

An investigator in each hospital collected baseline demographic, clinical and paraclinical data by means of a standardized form. A login number was assigned for each patient to ensure anonymity. The following data were collected: age, sex, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), personal cardiovascular risk factors (high blood pressure, excessive alcohol consumption, diabetes, dyslipemia, atrial fibrillation), Glasgow Coma Scale (GCS) score before sedation, anticoagulant drug treatment (vitamin K antagonists with INR or direct),

single or dual antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel) or oral vitamin K antagonists in combination with single antiplatelet therapy, intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke, early request for permission from the patient's family for organ donation and their opinion, and the patient's clinical course (BD or not). All brain CT scans and MRI were also collected anonymously in the same fashion (by assigned login) and transferred to the Neurology Department of the University Hospital of Nancy. MRI and CT scan analysis determined the type of stroke (hemorrhagic or ischemic), sub-type (ischemic, parenchymal hematoma (PH), subarachnoid hemorrhage (SAH) only, PH with SAH), the lesion volume (for ischemic stroke and PH) calculated by a thresholding method, the location (supratentorial or infratentorial), evidence of herniation, presence of intraventricular hemorrhage, presence of hydrocephalus, the vascular territory for ischemic stroke (vertebrobasilar or carotid), the anatomical location of PH (lobar, profound, or brainstem) and the Fischer scale for SAH. The physicians analyzing the MRI data were unaware of the patient's status (BD or not). The database used for this study received the required legal approval from the appropriate French data protection committee (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Follow up

After inclusion in the study, patients were followed up until BD, death by another cause or until they left the ICU (good outcome). Each case of BD was confirmed by two medical

clinical examinations only if organ donation was not planned or by clinical examination and additional mandatory examinations according to the French legislation in force for organ procurement. These examinations comprise: two electroencephalography recordings of 30 minutes performed 4 hours apart demonstrating electrocerebral inactivity, absence of intracerebral circulation by a CT angiography and a negative apnea test. The endpoint was BD determined clinically and by mandatory examinations (adjudicated BD) for organ donation.

Statistical methodology

All analyses were carried out using SAS R9 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The 2-tailed significance level was set at $p < 0.05$. Continuous variables were described as frequency (n) and mean $\pm$ standard deviation ($m \pm SD$), categorical factors as frequency and percent (n [%]). Pairwise comparisons were performed using the Student test for the former and Chi-Square test for the latter. Association between outcomes (adjudicated BD) and baseline characteristics were analyzed using logistic regression in a 2-step procedure, first identifying significant factors at the $p < 0.20$ level in univariate analyses, then entering them in multivariate models. Since the study aimed to determine the parameters associated with the highest probability of BD, continuous characteristics were expressed as binary factors using cut-offs selected as the values which balanced best sensibility and specificity after ROC analysis (according to the Youden criterion). Final models retained only factors found

significant at the $p < 0.05$ level; the validity assumptions of the models (absence of collinearity and interaction, goodness-of-fit) were thoroughly checked. Two sets of characteristics can be assessed in stroke patients: the first are stroke-independent available for all patients (e.g. age, hemorrhagic/ischemic, etc.) and the second depend on the nature of the stroke (location relative to the tentorium, intraventricular hemorrhage, cerebral infarction, hematoma volume). A first predictive model was built using the stroke-independent factors, on top of which stroke-dependent characteristics were assessed in a second model. The logistic regressions results were presented as number of events / number of patients (E/N), odds ratio (OR), 95% confidence interval (95CI) and p-value from the Wald Chi-Square. Two predictive scores were established: one for stroke with an unquantifiable volume (SAH and basilar artery occlusion), and another for stroke with a quantifiable volume (infarcts and PH).

Results

Four hundred stroke patients were identified by OPTC in Lorrain during this period. Among them, 109 (27.5%) progressed into clinical BD and for 91 of these (22.8% of whole population) BD was adjudicated by complementary exams. Of the 91 patients with adjudicated BD, organ donation was performed in 52 cases (31,1%), the average age was 66 ± 16 years and 50.5% were male, the average blood pressure was $170/91 \pm 34/20$ mmHg the average GCS score was 5.6 ± 2.2 and the stroke was hemorrhagic in 78% of cases. Patients and stroke characteristics are presented in Table 1. In bivariate analysis, the following factors were found to be significantly associated with BD: GCS ≤ 6 ($p=0.003$), age ≤ 80 years ($p=0.006$), initial SBP >150 mmHg ($p=0.001$), initial DBP >95 mmHg ($p=0.002$), hydrocephalus ($p<0.0001$), herniation ($p<0.0001$), supratentorial location ($p=0.054$), intraventricular hemorrhage ($p=0.003$), infarct or PH volume >65 ml ($p<0.0001$), and a history of hypertension ($p=0.17$), diabetes ($p=0.067$) and alcohol abuse ($p=0.006$) (Table 2). In multivariate analysis, GCS score ≤ 6 , hydrocephalus, herniation, SBP >150 mmHg, a lesion volume >65 ml and alcohol abuse were associated with BD (Figure 1). This first model was simplified by substituting each factor by one point to establish a five-point predictive score since not all the factors conveyed the same risk rate. The risk factors were accordingly grouped in three distinct classes with the same number: class 1 (0-1 factor) with unlikely BD; class 2 (2 factors) with likely BD; class 3 (3-5 factors) with very likely BD. This model is usable

for stroke with an unquantifiable volume (SAH and basilar artery occlusion). A second model was usable for strokes with a quantifiable volume (infarct and PH). Risk factors were grouped in three distinct classes with the same number: class 1 (0-1 factor) with unlikely BD; class 2 (2-3 factors) with likely BD; class 3 (4-6 factors) with very likely BD (Figure 2). For strokes with quantifiable volume, patients with a score of 2 to 3 were six times more likely to present BD than those with a score of 0 to 1 ($p=0.006$), and those with a score of 4 to 6 ($p<0.0001$) 28 times more likely. In the case of stroke with unquantifiable volume, progression to BD was twice as likely for patients with score of 2 than for those with a score of 0 to 1 and eight times higher for patients with a score of 3 to 5 (table 3).

Discussion

We propose here several predictive factors which could form a predictive score of BD in patients hospitalized for severe stroke: a GCS ≤ 6 before sedation, a lesion volume $> 65\text{ml}$, a SBP $> 150\text{mmHg}$, a history of alcohol abuse, presence of herniation and hydrocephalus on brain imaging. These findings could form the basis of simple score usable at the patient's bedside to help neurologists in stroke units identify patients who are likely to present BD. Several criteria have already been used to predict BD in patients with serious post-traumatic cerebral injuries in neurosurgical centers but not for stroke patients [1]. Furthermore, while numerous studies describe criteria as factors of poor prognosis (functional and vital) in stroke patients –primary coma, a National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) >17 and hematoma volume $> 60\text{cm}^3$ –they do not specifically focus on progression to BD [2]. Clinical grading scales play an important role in evaluating patients with acute neurological disorders and in their management. The impact of a low initial GCS score has been reported as a predictive factor of poor outcome in stroke patients and reflects severe brain injury due to high lesion volume and herniation. It must be calculated systematically at the first medical examination to evaluate the patient's neurological status. The NIHSS does not seem to be an appropriate indicator because of the quasi-systematic presence of coma on patient admission. High blood pressure is a predictive factor of poor functional and vital outcomes in stroke victims [3,4] but has yet to be described as a predictive factor of BD. High SBP can be

explained by the stroke. On the one hand, it witnesses the severity of the stroke [5, 6] and on the other it can be an aggravating factor, in particular for hemorrhagic strokes. The impact of lesion volume on BD in our study was clear: we were able to define a cut-off volume of 65 ml, a threshold above which patients are more likely to progress to BD. For hemorrhagic stroke, several studies have established a link between hematoma volume and clinical outcome. A lower cut-off between 20 and 30 ml is more widely used to predict a high risk of short term mortality [7, 8]. For ischemic strokes, a malignant profile has been described with a higher volume (>145ml) associated with a poor outcome [9]. However, these studies were more interested in predicting death and dependency while our 65 ml cut-off reflects progression to BD. It should be noted that this volume was determined by associating PH and cerebral infarcts. Hydrocephalus and herniation were also associated with BD. This indirectly reflects a high lesion volume associated with a compression of vital vegetative centers in brain. One study describes hydrocephalus as a predictor of early mortality in young patients with non-traumatic intracerebral hemorrhage [10]. Finally, alcohol abuse was found to be significantly associated with BD in our study. Alcohol abuse has already been described as an aggravating factor of stroke, especially for PH, as it can increase systolic blood pressure [11, 12]. No significant difference was observed in progression to BD between ischemic and hemorrhagic strokes. This emphasizes that patients with cerebral infarctions can present BD although physicians are currently more likely to

refer patients with PH or SAH to ICU as potential donors. The same observation can be made for patients with ischemic stroke located in posterior circulation and those with anterior infarctions. This retrospective study has some limitations that deserve to be mentioned and which are mainly due to the difficulties in collecting data because of impaired consciousness of patients. For example, alcohol consumption could only be estimated by the family environment. Furthermore, the presence of brain stem reflexes was not observed directly but their disappearance is almost observed in ICU near BD less in stroke unit at the initial phase of stroke [13].

Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study to highlight predictive clinical and paraclinical factors of BD in patients hospitalized for severe stroke and to establish a predictive score. Initial GCS score, stroke volume, herniation, hydrocephalus and a history of alcohol abuse represent predictive factors of progression to BD for patients in this setting. Taken together, these factors can form the basis of a simple score system to help neurologists in stroke units make a difficult decision: it could contribute to identifying patients with severe strokes as potential organ donors and improve selection of these cases to propose ICU management to preserve organs in patients with a high probability of progression to BD. This could facilitate the delicate discussions with family members to request permission for organ donation as many find uncertainty about the patient's outcome unbearable. The findings of this study have to be confirmed by other prospective multicenter studies with a higher number of patients including other clinical data like brain stem reflexes.

Factors		No adjudicated brain death	Adjudicated brain death	All patients	p
Sociodemographic characteristics					
Age (years)	n (m ± SD)	309 (70 ± 16)	91 (66 ± 16)	400 (68 ± 16)	0.03
Sex					0.47
Male	n(%)	143 (46)	46 (50)	189 (47)	
Female	n(%)	166 (54)	45 (49)	211 (53)	
Cardiovascular risk factors					
Hypertension	n(%)	198 (64)	51 (56)	249 (62)	0.16
Dyslipemia	n(%)	75 (24)	22 (24)	97 (24)	0.98
Atrial fibrillation	n(%)	76 (25)	19 (21)	95 (24)	0.46
Alcohol misuse	n(%)	38 (12)	22 (24)	60 (15)	0.005
Diabetes mellitus	n(%)	60 (19)	10 (11)	70 (17)	0.062
Clinical characteristics					
Systolic blood pressure (Hgmm)	n (m ± SD)	307 (156 ± 33)	90 (167 ± 34)	397 (161 ± 33)	0.002
Diastolic blood pressure (Hgmm)	n (m ± SD)	307 (85 ± 19)	90 (91 ± 20)	397 (88 ± 19)	0.009
GCS	n (m ± SD)	301 (7 ± 3)	90 (6 ± 2)	391 (6 ± 2)	0.001
Stroke characteristics					
Stroke type					0.24
Hemorrhagic	n(%)	222 (72)	71 (78)	293 (73)	
Ischemic	n(%)	87 (28)	20 (22)	107 (27)	
Stroke Sub Type					0.64
SAH	n(%)	39 (13)	12 (13)	51 (13)	
PH	n(%)	163 (53)	50 (55)	213 (53)	
Infarct	n(%)	82 (26)	19 (21)	101 (25)	
SAH+PH	n(%)	25 (8)	10 (11)	35 (9)	
Stroke location					0.051
Sus tentoriel	n(%)	233 (86)	61 (77)	294 (84)	
Infra tentoriel	n(%)	37 (14)	18 (23)	55 (16)	
Herniation	n(%)	89 (30)	51 (57)	140 (36)	0.0001
Hydrocephalus	n(%)	114 (38)	58 (65)	172 (44)	0.0001
Intraventricular hemorrhage	n/N (%)	163/227 (72)	64/71 (90)	227/298 (76)	0.002
Thrombolysis	n(%)	12 (4)	6 (7)	18 (5)	0.27
Antithrombotic drugs in hemorrhagic stroke					
Vitamin K antagonists	n/N (%)	39/219 (18)	15/70 (21)	54/289 (19)	0,5
INR	n (m ± SD)	32 (3,5 ± 1,4)	14 (3,6 ± 1,4)	46 (3,5 ± 1,4)	0,6
Direct anticoagulants	n/N (%)	3/222 (1)	1/71 (1)	4/293 (1)	1
Single antiplatelet therapy	n/N (%)	74/220 (34)	25/70 (36)	99/290 (34)	0,75
Double antiplatelet therapy	n/N (%)	7/220 (3)	2/70 (3)	9/290 (3)	1
Center					
Epinal	n(%)	35 (86)	11 (24)	46 (100)	0.47
Verdun	n(%)	41 (77)	13 (24)	54 (100)	
Metz-Thionville	n(%)	80 (84)	15 (16)	95 (100)	
Nancy	n(%)	142 (75)	48 (25)	190 (100)	
Sarreguemines	n(%)	11 (73)	4 (27)	16 (100)	

Table 1: patients and strokes characteristics according to brain death status

(SAH: subarachnoid hemorrhage ,PH: parenchymal hematoma, GCS: Glasgow score, INR: international normalized ratio)

Factor	Units	E/N	r ²	c-stat	OR (95% CI)	p
<i>Clinical characteristics</i>						
Male gender	yes vs. no	91/400	0.001	0.521	1.19 (0.74 - 1.89)	0.47
Age						
- continuous (years)	per 5 years	91/400	0.011	0.585	0.93 (0.86 - 0.99)	0.033
- age ≤ 80 years	yes vs. no	91/400	0.021	0.577	2.21 (1.25 - 3.89)	0.006
SBP						
- continuous	per 10 mmHg	90/397	0.024	0.606	1.12 (1.04 - 1.20)	0.002
- > 150 mmHg	yes vs. no	90/397	0.029	0.599	2.36 (1.41 - 3.94)	0.001
DBP						
- continuous	per 10 mmHg	90/397	0.017	0.602	1.17 (1.04 - 1.33)	0.010
- > 95 mmHg	yes vs. no	90/397	0.024	0.586	2.18 (1.34 - 3.57)	0.002
Thrombolysis	yes vs. no	91/400	0.003	0.514	1.75 (0.64 - 4.79)	0.28
<i>Past history</i>						
Atrial fibrillation	yes vs. no	91/400	0.001	0.519	0.81 (0.46 - 1.43)	0.46
Hypertension	yes vs. no	91/400	0.005	0.540	0.71 (0.44 - 1.15)	0.17
Diabetes	yes vs. no	91/400	0.009	0.542	0.51 (0.25 - 1.05)	0.067
Dyslipemia	yes vs. no	91/400	<0.0001	0.542	0.99 (0.58 - 1.72)	0.99
Alcohol abuse	yes vs. no	91/400	0.018	0.559	2.27 (1.26 - 4.09)	0.006
<i>Common to all strokes</i>						
GCS before sedation						
- continuous	per grade	90/391	0.028	0.607	0.85 (0.77 - 0.94)	0.002
- GCS ≤ 6	yes vs. no	90/391	0.024	0.591	2.17 (1.31 - 3.59)	0.003
Stroke	isch. vs. hemo.	91/400	0.004	0.531	0.72 (0.41 - 1.25)	0.24
Hydrocephalus	yes vs. no	89/390	0.052	0.636	3.07 (1.87 - 5.03)	<0.0001
Herniation	yes vs. no	90/390	0.053	0.635	3.10 (1.91 - 5.04)	<0.0001

<i>Stroke-dependent</i>						
Supratentorial localisation	yes vs. no	79/349	0.010	0.545	1.86 (0.99 - 3.49)	0.054
Intraventricular hemorrhage	yes vs. no	71/298	0.038	0.592	3.59 (1.56 - 8.25)	0.003
Cerebral infarction	carot. vs. basil.	19/99	<0.0001	0.501	0.99 (0.29 - 3.37)	0.98
PH/CI volume						
- continuous	per 10 ml	78/337	0.030	0.697	1.05 (1.02 - 1.07)	0.001
- > 65 ml	yes vs. no	78/337	0.097	0.686	4.92 (2.79 - 8.68)	<0.0001

Table 2: Statistical comparison between patients with or without BD in bivariate analysis

In grey: factors significant at the $p < 0.20$ level, selected for further multivariate analyses. E/N: events/subjects; r^2 : determination coefficient; c-stat: Harrell's c statistic; OR (95% CI): odds ratio (95% confidence interval); p: p-value. (GCS: Glasgow score, PH: parenchymal hematoma, CI: cerebral infarction, SBP: systolic blood pressure, DPB: diastolic blood pressure)

	Risk factors present	Units	OR (95% CI)	p
Model 1				
	0-1 factor		Ref	
	2 factors	vs. 0-1 factor	1.98 (0.89-4.44)	0.096
	3-5 factors	vs. 0-1 factor	7.91 (3.92-15.99)	<0.0001
Model 2				
	0-1 factor		Ref	
	2-3 factors	vs. 0-1 factor	5.66 (1.65-19.41)	0.006
	4-6 factors	vs. 0-1 factor	27.92 (8.24-94.58)	<0.0001

Table 3 : Risk of BD according to model and number of predictive factors

(BD: brain death, model 1: model for stroke with non quantifiable volume, model 2 : model for stroke with quantifiable volume, Ref : reference)

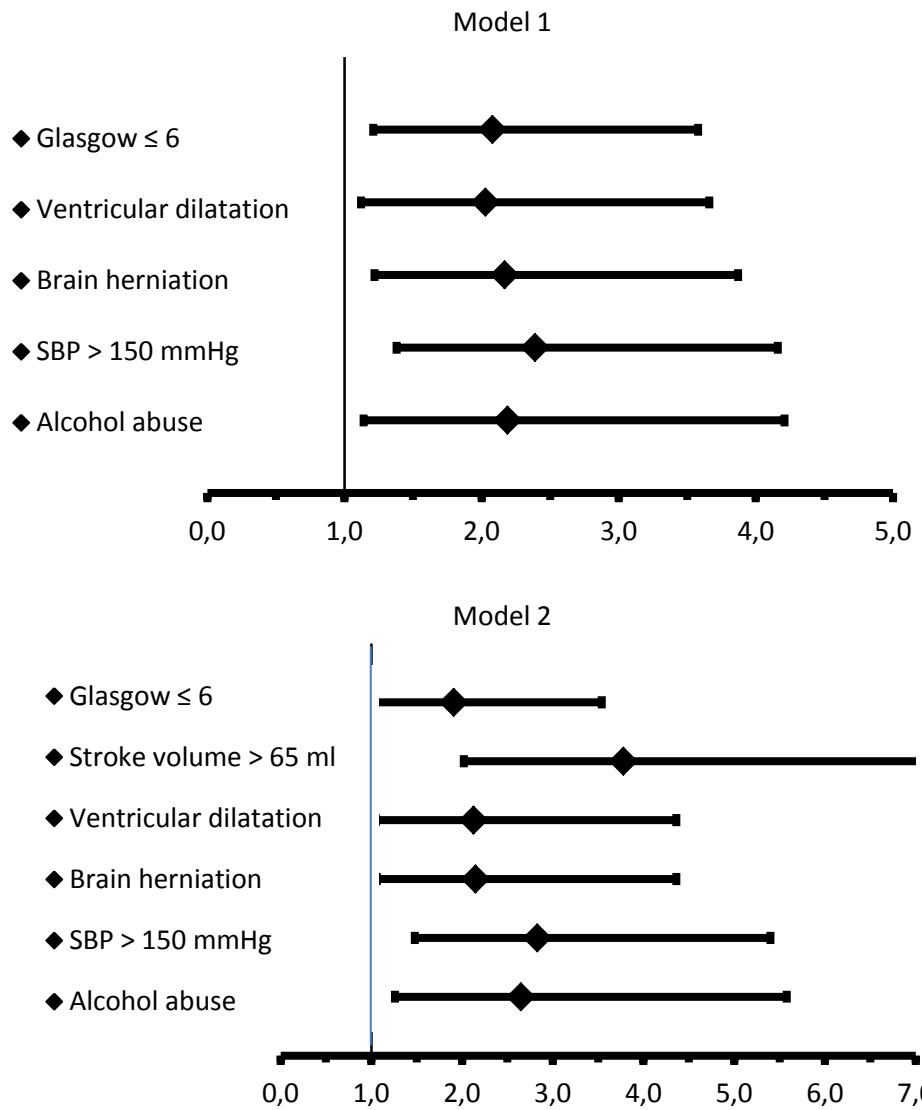


Figure 1 : Factors significantly associated in multivariate analysis with brain death for model 1 and model 2 , odds ratio and 95% confidence interval

(Model 1: model for stroke with non quantifiable volume, model 2 : model for stroke with quantifiable volume, SBP: systolic blood pressure)

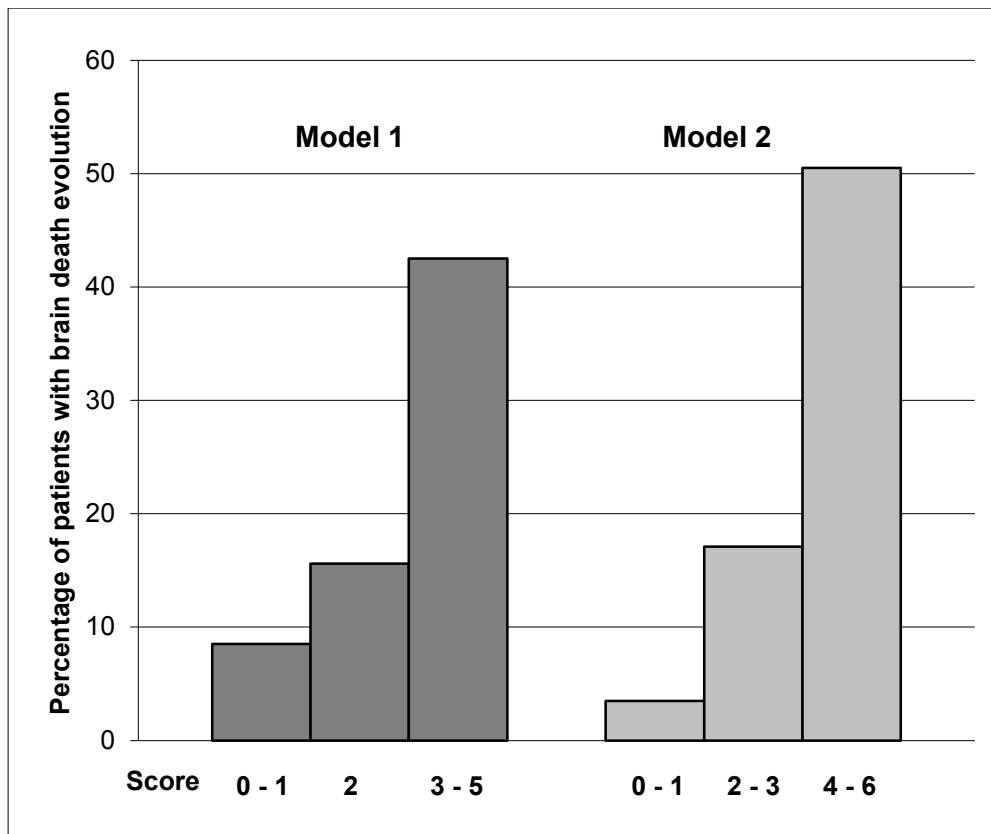


Figure 2 : percentage of patients with brain death evolution according to predictive score for model 1 and model 2

(model 1: model for stroke with non quantifiable volume, model 2 : model for stroke with quantifiable volume)

Bibliography

1. Tenn-Lyn NA, Doig CJ, Shemie SD, Teitelbaum J : Potential organ donors referred to Ontario neurosurgical centers. *Can J Anaesth.* 2006;53:732-6
2. Bollaert PE, Vinatier I, Orlikowski D, Meyer P : Stroke management by intensivists in adult and children (subarachnoid hemorrhage excluded and new born excluded). *Réanimation* 2010;19:471-8
3. Jackman K, Iadecola C Neurovascular regulation in the ischemic brain. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 4
4. Whiteley W, Lindley R, Wardlaw J, Sandercock P: Third international stroke trial. *Int J Stroke.* 2006;1:172-6
5. Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF : Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens.* 2001;19:2127-34
6. Weiss A, Beloosesky Y, Kenett RS, Grossman E : Systolic blood pressure during acute stroke is associated with short-term functional status and long-term mortality in the elderly. *Stroke.* 2013;44:2434-40
7. LoPresti MA, Bruce SS, Camacho E, Kunchala S, Dubois BG, Bruce E, Appelboom G, Connolly ES : Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage *J Neurol Sci.* 2014;5

8. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC: The ICH score, a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage Stroke. 2001;32:891-7
9. Parsons MW, Christensen S, McElduff P, Levi CR, Butcher KS, De Silva DA, Ebinger M, Barber PA, Bladin C, Donnan GA, Davis SM; Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Pretreatment diffusion and perfusion MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:1214-25
10. Koivunen RJ, Satopää J, Haapaniemi E, Strbian D, Meretoja A, Mustanoja S, Silvennoinen H, Salonen O, Niemelä M, Tatlisumak T, Putaala J Predictors of early mortality in young adult after intracerebral hemorrhage. Stroke. 2014;45:2454-6
11. Pletsch GR, Boehme AK, Albright KC, Burns C, Beasley TM, Martin-Schild S : Low-Density Lipoprotein and intracerebral hematoma expansion in daily alcohol users. Cerebrovascular Diseases 2014 22;4:1-8
12. Sangha J, Natalwala A, Mann J, Uppal H, Mummadi SM, Haque A, Aziz A, Potluri R : Comorbidities and mortality associated with intracranial bleeds and ischemic stroke . Int J Neurosci 2014; 30

13. Galbois A, Boëlle PY, Hainque E, Raynal M, Cazejust J, Baudel JL, Ait-Oufella H, Alves M, Bigé N, Maury E, Guidet B, Offenstadt G : Prediction of evolution toward brain death upon admission to ICU in comatose patients with spontaneous hemorrhage using simple signs. *Transpl Int.* 2013;26:517-26

VU

NANCY, le **26 septembre 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **26 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6704

NANCY, le 02/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

Abstract

Background: Severe strokes are now the leading cause of brain death (BD). Potential donors require intensive care unit (ICU) management to protect organs while waiting for possible progression to BD. There are no established predictive factors to identify patients with a high probability of presenting BD. We set out to determine predictive factors of BD progression in patients with severe stroke and to build a prognostic score to help neurologists manage such patients.

Method: We retrospectively collected clinical (sex, age, initial Glasgow score, initial arterial pressure, cardiovascular risk factors), and paraclinical (lesion volume, presence of herniation, hydrocephalus on brain imaging) data of consecutive severe stroke patients with a potential progression to BD through the hospital organ procurement and transplant coordination system in five centers in Lorraine (France) between 1st January 2012 to 31 December 2013. Final endpoint was adjudicated BD. Statistical comparison of each factor was made between patients with and without BD. A prognostic score was made based on factors significantly associated with BD.

Results: Of 400 included patients 91 (23%) presented adjudicated BD. Initial Glasgow score ≤ 6 ($p < 0.0001$), lesion volume > 65 mL ($p = 0.040$), herniation ($p = 0.038$), hydrocephalus ($p < 0.0001$), initial systolic blood pressure > 150 mmHg ($p = 0.034$) and past history of alcohol abuse ($p = 0.002$) were significantly associated with BD progression. In patients with quantifiable lesion volume the likelihood of presenting BD was 6 times greater for those with a score of 2 to 3 vs. 0 to 1 ($p = 0.006$) and 28 times greater for a score of 4 to 6 vs. 0 to 1. In patients with unquantifiable lesion volume (subarachnoid hemorrhage and brain stem infarction) the likelihood of presenting BD was 2 times higher for those with a score of 2 vs. 0 to 1 ($p = 0.096$) and 8 times higher for those with a score of 3 to 5 vs. 0 to 1.

Titre en Anglais: Predictive factors of brain death in severe stroke patients identified by organ procurement and transplant coordination in Lorraine, France

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : stroke, brain death, predictive score

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
