



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Mort encéphalique : quel est le meilleur examen diagnostique à faire ?

Brain death: Which is the best diagnostic procedure?

C. Quesnel*, J.-P. Fulgencio

Service d'anesthésie–réanimation, université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Tenon, Assistance publique–hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Disponible sur Internet le 29 juillet 2008

MOTS CLÉS

Mort encéphalique ;
Diagnostic ;
Angiographie
cérébrale ;
Électroencé-
phalogramme ;
Potentiels évoqués ;
Doppler
transcrânien ;
Imagerie par
résonance
magnétique
nucléaire ;
Prélèvement
d'organe

KEYWORDS

Brain death;
Diagnosis;
Cerebral
angiography;

Résumé La mort encéphalique (ME) est un diagnostic clinique médico-légal. Sa confirmation par différents types d'examen complémentaires est nécessaire dans les situations confondues et obligatoire dans certains pays. L'absence prolongée de perfusion cérébrale est un critère robuste et spécifique de ME qui est facilement évaluable par angioscanner cérébral. Cependant, la sensibilité diagnostique de cette procédure reste débattue et nécessite l'amélioration des critères diagnostiques actuels et des méthodes de quantification de la perfusion cérébrale afin de permettre un recensement pertinent des éventuels donneurs d'organes. L'utilisation de techniques de monitoring continu, comme le doppler transcrânien ou l'index bispectral (BIS) semble utile pour améliorer les délais de réalisation et le rendement des examens complémentaires légaux.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Brain death (BD) is a clinical and legal diagnosis. Its confirmation by various types of procedures is systematic in some ambiguous situations and required in some countries. The prolonged absence of cerebral perfusion is a determining and specific criteria of BD which is easily assessable using cerebral computed tomographic angiography (CTA). However, CTA diagnostic sensitivity is still debated and requires improvement of current radiological scores and methods for quantification of cerebral perfusion in order to allow for a relevant census

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.quesnel@tnn.aphp.fr (C. Quesnel).

Electroencephalography;
 Evoked potentials;
 Transcranial Doppler;
 Magnetic resonance imaging;
 Organ procurement

of organ donors. The use of continuous monitoring procedures, such as transcranial Doppler or bispectral index seems useful in improving timing and performance of legal tests.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le concept de mort encéphalique (ME) existe depuis 50 ans et trouve sa genèse dans les progrès des techniques de réanimation [1]. L'exactitude du diagnostic de ME est capitale, car elle conditionne la poursuite des soins, la réalisation d'un éventuel don d'organe et l'acceptation de ces procédures par la société. L'amélioration des techniques d'imagerie et d'explorations neurophysiologiques a permis d'utiliser ces examens pour documenter la destruction irréversible de l'encéphale. Cependant, le nombre croissant des examens disponibles et leur évaluation parfois discordantes peuvent être source de confusion. L'intérêt respectif, les limites et la stratégie d'utilisation des techniques proposées nécessitent d'être précisés afin de mieux appréhender le diagnostic de ME.

Définition clinique de la mort encéphalique et aspects réglementaires

La ME est un diagnostic clinique médico-légal posé dans un contexte étiologique connu (accident vasculaire cérébral massif, anoxie cérébrale, traumatisme crânien grave). Elle correspond à un coma profond, aréactif, une disparition de l'ensemble des réflexes du tronc cérébral et une absence de respiration spontanée [2]. Certains facteurs de confusion doivent être systématiquement recherchés et pris en compte avant toute évaluation (Tableau 1). Une fois cette première étape validée, l'absence de ventilation spontanée est affirmée par un test d'apnée. L'intérêt et le choix des examens paracliniques de confirmation ne peuvent s'apprécier et s'évaluer que dans ces conditions strictes décrites par la conférence d'expert de 2005 [3]. En France, le diagnostic de ME est encadré par les lois de bioéthiques de 1994 modernisées par celles du 6 août 2004 qui traitent à la fois de la ME et de l'activité de prélèvement d'organe. Les procédures diagnostiques sont précisées dans le décret 96-1041 du 2 décembre 1996 et la circulaire de la DGS 96-733 du 4 décembre 1996 qui rappellent le caractère clinique du diagnostic de ME et imposent sa confirmation par un examen paraclinique ayant valeur légale, soit deux électroencéphalogrammes, soit une angiographie cérébrale.

Comment confirmer la mort encéphalique clinique ?

Quel critère paraclinique choisir ?

Le critère paraclinique à évaluer doit correspondre aux mécanismes physiopathologiques de la ME. Il doit répondre

à la définition retenue de la ME qui conditionne le champ anatomique à explorer. Ce point est important, car dans la terminologie française, la ME correspond à l'absence d'activité holocéphalique à l'inverse de l'approche anglo-saxonne qui ne retient que l'atteinte du tronc cérébral [4,5]. Un troisième élément conditionne le choix du critère à tester, c'est sa capacité à démontrer l'irréversibilité de l'atteinte cérébrale. Les bases physiopathologiques de la ME permettent d'éclairer ce choix pour proposer des critères d'évaluation pertinents. La lésion cérébrale initiale qui conduit à la ME, entraîne une destruction neuronale diffuse par des mécanismes lésionnels directs et indirectes de mort cellulaire [6]. L'œdème cérébral associé va provoquer une élévation progressive de la pression intracrânienne (PIC) et conduire à l'arrêt de la perfusion cérébrale [7]. Cependant, la nature et l'étendue des lésions anatomopathologiques constatées dans diverses études autopsiques montrent la variabilité des lésions cérébrales dans la ME [8]. Le processus lésionnel initial, sa vitesse de constitution et les manœuvres thérapeutiques entreprises (craniectomie, dérivation externe) peuvent modifier la cinétique de destruction de l'encéphale. Celle-ci correspond à un processus évolutif où se succèdent la perte de fonction neuronale, la mort cellulaire, puis la disparition de la perfusion tissulaire. Cela peut expliquer l'éventuelle discordance entre les divers paramètres d'évaluation cliniques et paracliniques à un temps donné. Cependant, deux critères globaux sont constants dans ces circonstances et répondent aux exigences

Tableau 1 Facteurs de confusion modifiant les examens cliniques et paracliniques.

Troubles métaboliques
Hyponatrémie
Hypoglycémie
Hypercalcémie
Insuffisance hépatique sévère
Troubles acidobasiques
Troubles endocriniens
Insuffisance surrénale
Insuffisance thyroïdienne
Hypothermie (<35 °C)
Choc (pression artérielle moyenne <50 mmHg)
Traitements médicamenteux
Barbituriques, benzodiazépines, morphiniques, propofol
Empoisonnement, intoxications
Trichloréthylène, méthoqualone, méprobamate, baclofène
Curarisation
Traumatisme cervicofacial sévère
Délabrement oculaire, fractures complexes de la face

de la définition de la ME : la disparition de l'activité électrique cérébrale enregistrable et l'absence de perfusion cérébrale.

Quels objectifs doit remplir l'examen complémentaire testant le critère de mort encéphalique ?

La procédure diagnostique qui permet d'évaluer le critère de ME doit répondre à plusieurs impératifs [9]. Cet examen doit être spécifique à 100% (aucun faux positif tolérable), de sensibilité élevée (très peu de faux négatif) et peu influençable par des facteurs confondants. Les patients en ME étant instables sur le plan hémodynamique, l'examen doit être éventuellement réalisable au chevet du patient. Le délai de réanimation des patients en ME conditionne la qualité des organes éventuellement prélevés [10], il convient de proposer un examen rapidement accessible, disponible, facilement interprétable et non toxique afin d'éviter toute limitation de prélèvement liée à la méthodologie de la procédure. Enfin, cet examen doit être valide sur le plan légal dans le pays où il s'applique. À ce jour, aucun examen ne répond à tous ces critères réunis. En France, le panel d'examens reconnus reste limité, néanmoins certaines techniques hors de ce cadre pourraient dans le futur être légalisées ou optimisées pour devenir des techniques de référence.

Examens complémentaires évaluant l'activité électrique neuronale

Les techniques d'électrophysiologie permettent d'évaluer la fonction du système nerveux. Intrinsèquement et hors du contexte clinique, leur résultat brut ne suffit pas à affirmer la ME [3]. Ce manque de spécificité est une des principales limites qui les différencient des examens d'imagerie. Il est classique d'obtenir un tracé d'électroencéphalogramme (EEG) plat après une intoxication barbiturique ou dans certaines situations d'hypothermie sans qu'il existe de lésions cérébrales constituées irréversibles. L'ensemble des examens électrophysiologiques sont non invasifs, non toxiques et utilisables au chevet du patient. En revanche, leur disponibilité est variable et dépend souvent de la taille de la structure hospitalière où ils sont réalisés.

Électroencéphalogramme (EEG)

C'est une technique basée sur un principe simple : un neurone détruit ne produit plus d'activité électrique enregistrable. Cet examen a valeur légale en France, où sont réalisés au minimum deux EEG à quatre heures d'intervalle pendant une durée d'enregistrement de trente minutes en amplification maximale [11]. Pour que le diagnostic soit valide, il ne doit pas être retrouvé d'activité cérébrale de plus de 5 μ V et une absence de réactivité à divers stimuli. L'examen doit être réalisé selon les recommandations en vigueur et interprété par un médecin électrophysiologiste (Tableau 2). Sa validité est nulle lors d'imprégnation par différents psychotropes et en cas d'hypothermie ($T < 35^{\circ}\text{C}$)

Tableau 2 Standards d'enregistrement EEG pour confirmer la mort encéphalique.

Minimum de huit électrodes couvrant la superficie du scalp (dix recommandées)
Impédances interélectrodes <10 000, mais >100 ohms
Test de l'intégrité de l'ensemble du système d'enregistrement
Distance interélectrodes d'au moins 1 cm
Sensibilité de 2 μ V/mm, durée d'enregistrement de 30 min minimum
Filtres passe-haut inférieur ou égal à 1 Hz et passe-bas supérieur à 30 Hz
Monitorage de l'ECG et de la respiration, curarisation si artefacts EMG
Test de réactivité EEG aux stimulations intenses (nociceptives, auditives, visuelles)
Enregistrement pratiqué par un technicien qualifié
En cas de doute, l'EEG doit être répété après un intervalle d'au moins six heures

[3]. Même dans des conditions standardisées, l'EEG reste un examen imparfait, car il ne permet pas d'explorer tout l'encéphale (thalamus, tronc cérébral) et manque parfois de sensibilité. Ainsi, la présence d'artefacts environnementaux qui sont nombreux dans les services de réanimation ou l'enregistrement d'activité musculaire peuvent exister et limiter l'interprétation de l'examen. Le délai de quatre heures séparant deux EEG est souvent mis en avant comme une limite, en réalité la prise en charge d'un patient en ME permet sans difficultés d'intégrer cette période sans allonger significativement la durée de réanimation.

Index bispectral (BIS)

Le BIS est une technique dérivée de l'EEG développée pour monitorer la profondeur de la sédation en anesthésie et en réanimation. Son utilisation est possible sur la plupart des moniteurs modernes de réanimation et sa validité semble bonne comparée aux autres techniques légales de diagnostic [12]. Cependant, le BIS souffre des mêmes limites que celles de l'EEG, de surcroît l'algorithme de traitement, dont dérive le paramètre utilisé n'a pas été développé dans cette finalité. Néanmoins, cet examen semble intéressant pour effectuer un monitoring continu de l'activité cérébrale et pour décider du moment opportun de réalisation d'examens complémentaires plus lourds (Fig. 1).

Potentiels évoqués multimodaux (PEM)

Les potentiels évoqués correspondent à l'enregistrement du signal électrique produit par le système nerveux depuis la périphérie vers les centres nerveux en réponse à un stimulus sensoriel spécifique (potentiels évoqués somesthésiques (PES), potentiels évoqués auditifs (PEA), potentiels évoqués visuels (PEV)) [3,11]. L'évaluation de l'ensemble de l'activité encéphalique n'est donc pas complète. Ces tests ont pour intérêt d'être moins sensibles que l'EEG aux effets des parasites de l'environnement et plus fiables

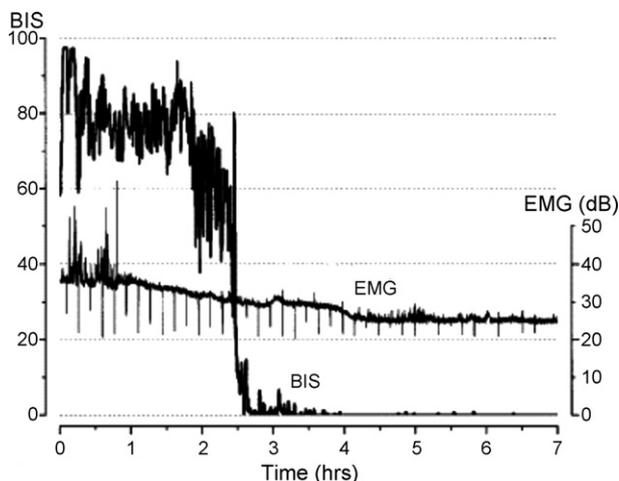


Figure 1 Monitoring continu par index bispectral d'après Vivien et al. [12]. Ce graphique illustre l'intérêt d'un monitoring continu du BIS qui permet de détecter le moment exact de passage en mort encéphalique (index BIS=0) chez un patient présentant une lésion neurologique en aggravation ou de démontrer la disparition de l'activité électrique cérébrale chez un patient cliniquement en ME lorsqu'un premier EEG s'est révélé non nul. L'index de qualité du système (IQS > 80%) et l'enregistrement de l'EMG permettent de s'assurer de la qualité du signal analysé.

en cas de situations confondantes[13]. Les PES et PEA permettent de déterminer la disparition d'une activité corticale et sous-corticale (tronc cérébral) même en présence d'une intoxication médicamenteuse, de troubles métaboliques ou d'une hypothermie profonde. En cas de ME, les PEV sont caractérisés par une augmentation d'amplitude de l'électrorétinogramme. Afin d'optimiser la qualité du diagnostic, il est indispensable de coupler ces techniques et de réaliser un enregistrement multimodal (PEM). Certaines situations rendent les potentiels évoqués (PE) ininterprétables : la section des nerfs optiques, la section médullaire cervicale haute, une surdité connue et la section des nerfs auditifs.

Examens complémentaires évaluant la perfusion cérébrale

La qualité majeure des procédures d'imagerie reste leur spécificité parfaite même en cas d'intoxication ou de troubles métaboliques. Ce point essentiel conduit à les considérer comme des examens de référence d'autant plus qu'ils permettent d'explorer l'ensemble de l'encéphale. Il n'existe pas de situations décrites d'absence prolongée de perfusion cérébrale chez un patient victime d'une lésion neurologique en dehors de la ME. En revanche, plusieurs études suggèrent un manque de sensibilité de ces techniques [14] à un temps précoce de prise en charge de patient cliniquement en ME. Ce dernier point est secondaire comparé à leur spécificité, mais nécessite d'être amélioré afin de rendre ces procédures pertinentes et logiques dans l'optique d'une politique volontariste de recensement des donneurs d'organe. Les techniques d'imagerie cérébrale

nécessitent toutes de déplacer un patient potentiellement instable hors de l'unité de réanimation et sont donc à risque. Leur réalisation impose également un contrôle hémodynamique du patient pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg pour pouvoir interpréter correctement l'examen. Néanmoins, le niveau individuel de PAM optimale est empirique et reste à étudier. Enfin, les techniques d'imageries classiques nécessitent l'administration de produits iodés dont la toxicité rénale est connue, mais reste débattue dans cette situation. Plusieurs travaux sur l'effet des produits de contraste sur la fonction des greffons transplantés n'ont pas retrouvé d'atteinte significative. Néanmoins, certains patients en ME comme les diabétiques ou ceux ayant reçus plusieurs injections d'iode semblent plus à risque de défaillance secondaire du greffon rénal [15].

Angiographie cérébrale (conventionnelle et numérisée)

L'angiographie sélective des quatre axes artériels à destination cérébrale est considérée comme l'examen de référence de ME [9]. Cet examen permet d'objectiver l'absence d'opacification des carotides internes au-delà du segment supraclinoïdien (C5) et des artères vertébrales à la base du crâne soixante secondes après l'injection. L'absence de drainage veineux cérébral interne apporte la preuve complémentaire de l'arrêt de la circulation cérébrale [3]. La limite principale de cet examen est son caractère invasif et le recours à un plateau de radiologie vasculaire spécialisé. Des procédures d'angiographie numérisée par injection veineuse (veine cave inférieure) ou dans la crosse de l'aorte ont été développées, mais n'apportent pas de bénéfice évident en comparaison de l'angioscanner cérébral.

Angioscanner cérébral

Cet examen a une valeur légale et est recommandé depuis 2005 [3]. Son utilisation s'est particulièrement répandue grâce au progrès des scanners multibarrettes de nouvelle génération permettant la réalisation d'images de meilleure résolution. Cette technique a pour avantage d'être rapide, peu invasive et disponible dans tous les hôpitaux. L'angioscanner est réalisé selon une procédure standardisée en trois étapes. Un repérage des limites anatomiques associé à une première série de coupes sans injection permet de visualiser les lésions cérébrales et les signes d'hypertension intracrânienne. Puis, l'injection de produit de contraste est réalisée avec une première série de coupes précoces vérifiant l'opacification du territoire carotidien externe comme critère qualitatif. Sur une seconde série de coupes tardives, on étudie l'opacification du territoire artériel carotidien interne et vertébrale ainsi que l'opacification veineuse. L'interprétation de cet examen a été codifiée par Dupas et al. [16] qui ont validé un score radiologique en 7 points. Pour chaque vaisseau non opacifié, le score est de 1 dans le cas contraire de 0, la ME correspondant à un score de 7/7 (Fig. 2). Cependant, cette procédure a été réévaluée par plusieurs équipes françaises [17–19] qui retrouvent toutes une limite de sensibilité liée à la persistance d'images artérielles difficiles à interpréter. Ce problème est lié à

la qualité de cette technique qui permet de détecter un remplissage vasculaire même limité dont la pertinence physiologique chez un patient en ME reste à démontrer. Cette situation conduit à reproduire l'examen, allonge le délai du diagnostic et la dose cumulée de produits de contraste administrés [20]. Les conditions de réalisation et l'interprétation de cet examen ont fait l'objet d'une récente recommandation de la Société française de neuroradiologie [21] qui a supprimé le critère d'opacification des artères péricalleuses, réduisant le nombre de vaisseaux à étudier à cinq. Certaines techniques basées sur l'analyse en diffusion et l'utilisation de xénon permettent de quantifier la perfu-

sion cérébrale. Elles sont prometteuses, mais restent pour l'instant du domaine de la recherche dans cette indication.

Angiographie par résonance magnétique (ARM)

Cette technique est proche de l'angioscanner [9], mais est moins disponible, plus longue à réaliser et nécessite un équipement de réanimation adapté à l'environnement magnétique. Certaines techniques permettant l'analyse des débits, comme la perfusion par résonance magnétique (PRM), devraient permettre d'améliorer dans le futur

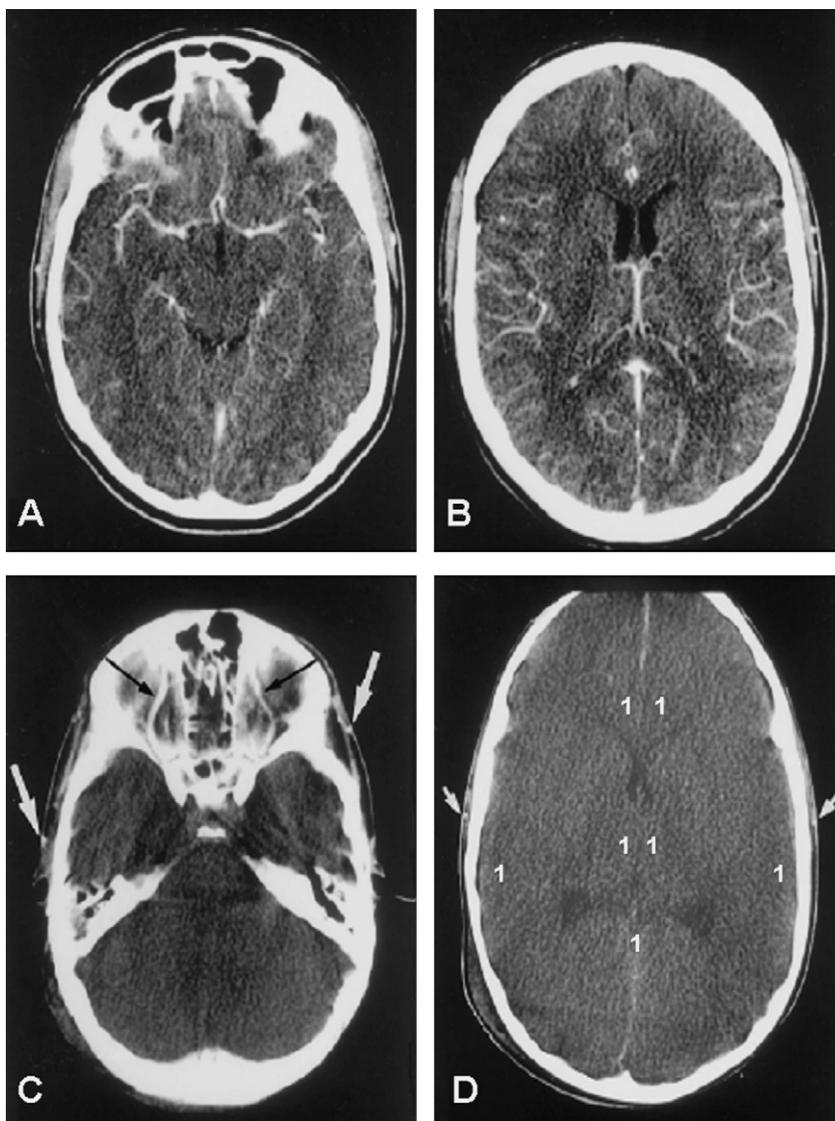


Figure 2 Critères de lecture de l'angioscanner cérébral en cas de mort encéphalique d'après Dupas et al. [16]. Examen normal : Planche A : 26 s après l'injection de produit de contraste, on constate une opacification des artères cérébrales et des branches de la carotide externe. Planche B : A 28 s, on constate une opacification des artères corticales et des veines cérébrales. Examen d'un patient en mort encéphalique clinique. Planche C : on note sur la première phase (à 25 s) une opacification des artères temporales superficielles (flèches blanches) et des veines ophthalmiques (flèches noires). Planche D : sur la deuxième phase (à 60 s), on constate l'absence d'opacification bilatérale des artères péricalleuses (1+1), des branches corticales (M4) des artères cérébrales moyennes (1+1), des veines cérébrales internes (1+1) et de la grande veine cérébrale (1). Les sept critères réunis confirment la mort encéphalique.

l'évaluation de la perfusion artérielle évoquée sur certaines images et ainsi distinguer artefacts et images réelles de perfusion cérébrale.

Examens de médecine nucléaire

L'angiographie isotopique au technétium ^{99m}Tc -HMPAO permet d'évaluer l'existence d'une vascularisation cérébrale et la qualité de la perfusion tissulaire encéphalique [9]. C'est le seul type d'examen capable de tester 2 critères d'intérêt : la perfusion cérébrale et le métabolisme neuronal. Elle peut être planaire ou tomodensitométrie (TDM). L'absence de fixation isotopique cérébrale conduit à l'image classique du « crâne vide » (absence de perfusion encéphalique) et du « nez chaud » (perfusion du territoire carotidien externe) qui permet de démontrer la ME. Cet examen, ayant valeur légale dans plusieurs pays, a l'intérêt de répondre parfaitement à la définition de la ME et d'être peu invasif. Il reste cependant peu accessible aux équipes de réanimation.

Doppler transcrânien (DTC)

C'est le seul examen évaluant la perfusion cérébrale utilisable au lit du patient, son innocuité et sa disponibilité le rendent particulièrement intéressant [22]. Il permet de mesurer la vitesse du flux artériel et de connaître la vitesse cérébrale moyenne et l'index de pulsatilité. L'artère cérébrale moyenne (ACM) est explorée par voie temporale. Le tronc basilaire est accessible par la voie sous-occipitale,

mais reste difficile à explorer chez un patient de réanimation. Le monitoring de l'ACM semble reproductible et pertinent, car ce vaisseau reçoit 80% du débit cérébral, il est donc privilégié pour un monitoring continu. Avant le passage en ME, on note une évolution caractéristique des vitesses marquée par une augmentation de l'index de pulsatilité systolique associée à un flux diastolique nul. Secondairement, l'arrêt circulatoire, et donc la ME, sont objectivés par un flux diastolique rétrograde (équivalence des aires systolique et diastolique), puis par l'apparition de bref pics protosystoliques de faible amplitude (durée <200ms, vitesse maximum du flux <50cm/s) avant la disparition totale du signal au stade de collapsus du vaisseau [7] (Fig. 3). Cette absence finale de signal, ne pouvant être différenciée d'une difficulté d'insonation, ne peut être retenue isolément comme critère de ME. Pour être valide, le DTC doit être réalisé de manière bilatérale et sur une période de temps d'au moins trente minutes pour pouvoir affirmer le diagnostic de ME. Une méta-analyse récente a montré l'intérêt de cette technique avec une spécificité de 99% et une sensibilité de 95% comparée à l'angiographie [23]. Sa limite principale est représentée par des difficultés d'insonation chez 20% des patients (traumatisme délabrant, absence de fenêtre doppler), la voie transorbitale apparaît alors comme une alternative possible pour explorer le siphon carotidien. La présence d'un flux rétrograde a été rapportée dans des cas d'insuffisance aortique sévère et chez les patients sous ballon de contre-pulsion, dans ce cas un autre examen doit être privilégié. Cet examen est validé comme examen de confirmation dans plusieurs pays européens.

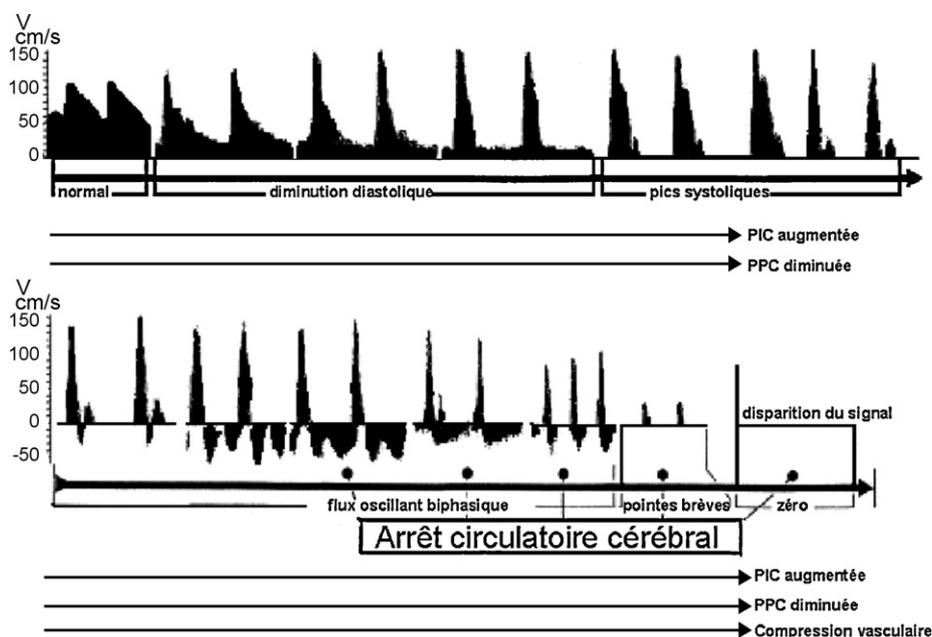


Figure 3 Évolution du profil d'enregistrement doppler de l'artère cérébrale moyenne depuis la normalité jusqu'à l'absence de flux artériel lors d'une augmentation progressive de pression intracrânienne (PIC), adapté de Hassler et al. [7]. La mort encéphalique est affirmée sur l'absence de perfusion cérébrale après plusieurs examens successifs symétriques qui montrent un flux oscillant ou des pointes protosystoliques isolées de durée courte inférieure à 200 ms et de vitesse maximale inférieure à 50 cm/s (PPC : pression de perfusion cérébrale, V : vitesse en cm/s).

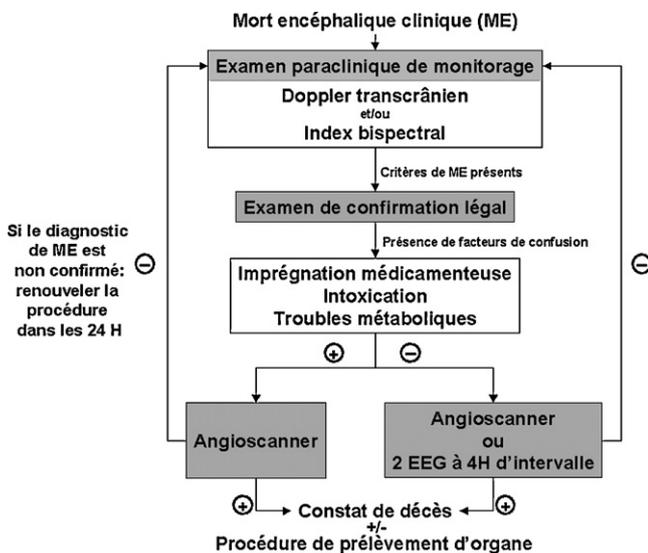


Figure 4 Arbre décisionnel de choix des examens complémentaires de confirmation de mort encéphalique.

Stratégie d'utilisation des examens paracliniques

Le choix des examens paracliniques confirmant la ME doit reposer sur la disponibilité locale des techniques. Certains examens de chevet sont utiles pour optimiser le délai de diagnostic et le rendement des tests légaux. L'angioscanner est un examen incontournable en cas de facteurs de confusion, il est considéré en leur absence équivalent sur le plan légal à deux EEG. Si l'examen ne confirme pas le diagnostic de ME, il doit être renouvelé systématiquement dans les six à 24 heures (Fig. 4).

Conclusion

Le meilleur examen pour définir la ME est l'examen clinique. Pour confirmer ce diagnostic, la stratégie doit se baser sur des contingences pragmatiques : la valeur légale du test et sa disponibilité locale. Le patient dont l'examen est faussé par des facteurs confondants doit être orienté d'emblée vers l'angioscanner. Les techniques portables de monitoring continu (DTC et BIS) sont des outils utiles pour décider du moment opportun de la réalisation d'un test plus lourd et en améliorer le rendement. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale, la validation de nouveaux scores radiologiques et la quantification de la perfusion cérébrale sont à développer pour améliorer la sensibilité diagnostique de ces procédures. La validation du DTC comme examen légal et la codification de son utilisation semblent une solution intéressante à réévaluer en France.

Références

[1] Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). *Rev Neurol (Paris)* 1959;101:3–15.

- [2] Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215–21.
- [3] Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenailon A, editors. *Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus (SFAR/SRLF/agence de biomédecine)*. Paris : Elsevier SAS; 2005.
- [4] Bernat JL. A defense of the whole-brain concept of death. *Hastings Cent Rep* 1998;28:14–23.
- [5] Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig CJ. Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death. *Can J Anaesth* 2006;53:602–8.
- [6] Ogawa S, Kitao Y, Hori O. Ischemia-induced neuronal cell death and stress response. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:573–87.
- [7] Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1989;71:195–201.
- [8] Wijdicks EF, Pfeifer EA. Neuropathology of brain death in the modern transplant era. *Neurology* 2008;70:1234–7.
- [9] Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anaesth* 2006;53:620–7.
- [10] Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, Muller E, Renders L, Schott GE, et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *Am J Transplant* 2002;2:292–4.
- [11] Fischer C. The use of EEG in the diagnosis of brain death in France. *Clin Neurophysiol* 1997;27:373–82.
- [12] Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Med* 2002;28:419–25.
- [13] de Tourtchaninoff M, Hantson P, Mahieu P, Guerit JM. Brain death diagnosis in misleading conditions. *QJM* 1999;92:407–14.
- [14] Flowers Jr WM, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J* 2000;93:364–70.
- [15] Vigneau C, Fulgencio JP, Godier A, Chalem Y, El Metaoua S, Rondeau E, et al. The use of contrast media in deceased kidney donors does not affect initial graft function or graft survival. *Kidney Int* 2006;70:1149–54.
- [16] Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Souillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:641–7.
- [17] Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P, Freysz M. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 2007;39:16–20.
- [18] Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, Marro B, Payen L, Lember N, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007.
- [19] Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, Strecker G, Savage J, Gaurvrit JY, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol* 2006;33:90–5.
- [20] Brocas E. Délai entre le diagnostic clinique et angioscannographique d'état de mort encéphalique (EME). *Réanimation* 2005;14:136–47.
- [21] Leclerc X. CT angiography for the diagnosis of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology (SFNR). *J Neuroradiol* 2007;34:217–9.
- [22] Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1999;25:822–8.
- [23] Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1937–44.