



**La valeur pronostique de la protéine S-100 β et de
l'énolase neurone-spécifique suivant un traumatisme
craniocérébral modéré ou grave :
Revue systématique et méta-analyses**

Mémoire

Eric Mercier

Maitrise en épidémiologie – épidémiologie clinique
Maitre ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Eric Mercier, 2015

RÉSUMÉ

Cette étude a pour objectif de déterminer la valeur pronostique de la protéine S-100 β et de l'énolase neurone-spécifique (NSE) chez les patients ayant subi un traumatisme craniocérébral (TCC) modéré ou grave. Deux revues systématiques et méta-analyses ont été effectuées afin de recenser les études présentant un dosage de ces biomarqueurs en lien avec la mortalité ou le pronostic fonctionnel évalué à l'aide du score du *Glasgow outcome scale* (GOS). Des 9228 résultats de la recherche, 41 et 26 études ont été incluses, respectivement, pour la protéine S-100 β et la NSE. Il existe une association entre le dosage sérique de la protéine S-100 β et de la NSE avec une issue clinique défavorable, c'est-à-dire la mortalité ou un score du GOS ≤ 3 . Une concentration sérique entre 1,38 et 10,50 $\mu\text{g/L}$ pour la protéine S-100 β est 100 % spécifique pour prédire le décès. La présence de lésions extracérébrales n'influençait pas cette association.

ABSTRACT

The main objective of this study is to determine the prognostic value of S-100 β protein and neuron-specific enolase (NSE) following a moderate or severe traumatic brain injury (TBI). Two systematic reviews and meta-analysis were performed to find the studies having evaluated the link between a level of those biomarkers and the mortality or the Glasgow outcome scale (GOS). Of the 9228 citations, 41 and 26 studies were finally included respectively for S-100 β protein and NSE. We observed a significant association between blood levels of S-100 β protein and NSE and an unfavorable outcome such as the mortality or the GOS \leq 3. A 100% specificity serum level threshold for mortality was between 1.38 to 10.50 μ g/L for the S-100 β protein. The association showed consistent results despite the presence of significant extracranial injuries.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT	v
TABLE DES MATIÈRES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES FIGURES	xiii
REMERCIEMENTS.....	xv
AVANT-PROPOS	xvii
1. CHAPITRE 1	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Traumatisme craniocérébral	2
1.2.1 Définition.....	2
1.2.2 Classification.....	2
1.2.3 Épidémiologie.....	3
1.2.4 Pronostic et complications à long terme.....	4
1.2.5 Impacts sur la famille et les proches	6
1.2.6 Impacts socioéconomiques	6
1.2.7 Pathophysiologie	7
1.2.8 Prise en charge médicale.....	8
1.2.9 Priorités de la recherche	9
1.3 Évaluation pronostique.....	9
1.3.1 Échelles d'évaluation des capacités	9
1.3.2 Importance de l'évaluation pronostique chez les patients admis à l'unité de soins intensifs suivant un TCC grave	11
1.3.3 Considérations éthiques.....	12
1.3.4 État des pratiques quant à l'arrêt du maintien des fonctions vitales	13
1.3.5 Facteurs pronostiques connus	14
1.3.6 Lignes directrices.....	18
1.3.7 Modèles d'évaluation pronostique	18
1.5 Biomarqueurs tissulaires.....	22
1.5.1 Protéine S-100β.....	23
1.5.2 Énolase neurone-spécifique (NSE)	27
1.6 Pertinence de l'étude.....	31
1.7 Objectifs de l'étude.....	33
2. CHAPITRE 2	35
<u>PREDICTIVE VALUE OF S-100β PROTEIN FOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS</u>	35

2.1 Résumé.....	37
2.2 Abstract.....	39
2.3 Introduction.....	41
2.4 Materials and methods	42
2.4.1 Search strategy	42
2.4.2 Study selection	42
2.4.3 Data abstraction	43
2.4.4 Methodological quality and risk of bias of included studies.....	43
2.4.5 Statistical analysis.....	44
2.4.6 Quality of the evidence	45
2.5 Results.....	45
2.5.1 Study identification and selection.....	45
2.5.2 Study characteristics	45
2.5.3 Methodological quality of included studies	46
2.5.4 Outcome measures	46
2.5.5 Discrimination threshold.....	47
2.5.6 Publication bias	47
2.5.7 Quality of the evidence	47
2.6 Discussion.....	48
2.7 Conclusion	51
2.8 References.....	52
3. CHAPITRE 3	71
<u>PREDICTIVE VALUE OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE FOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS</u>	<u>71</u>
3.1 Résumé.....	73
3.2 Abstract.....	75
3.3 Introduction.....	76
3.4 Materials and methods	77
3.4.1 Search strategy	77
3.4.2 Study selection	77
3.4.3 Data abstraction	78
3.4.4 Assessment of the risk of bias	78
3.4.5 Statistical analysis.....	79
3.5 Results.....	79
3.5.1 Study identification and selection.....	79
3.5.2 Study characteristics	80
3.5.3 Risk of bias.....	80
3.5.4 Outcome measures	81
3.5.5 Discrimination thresholds	81
3.6 Discussion.....	81
3.7 Conclusion	84
3.8 References.....	85

4. CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	101
4.1 Rappel des principaux résultats	101
4.2 Implications cliniques des résultats.....	101
4.3 Comparaisons entre la protéine S-100β et la NSE	103
4.4 Forces et faiblesses	104
4.5 Avenues de recherche futures.....	105
5. BIBLIOGRAPHIE	107
6. ANNEXES.....	119
6.1 Glasgow coma scale (GCS).....	119
6.2 Glasgow outcome scale (GOS).....	120
6.3 Glasgow outcome scale extended (GOSE)	121
6.4 MEDLINE research strategy	122
6.5 Methodological quality evaluation: tool for studies of prognostic test (adapted from QUADAS-2 and REMARK)	126

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Characteristics of included studies (S-100 β protein)	57
Tableau 2. Methodological quality of included studies according to the STROBE criteria (S-100 β protein)	61
Tableau 3. Sensitivity analyses for mortality (S-100 β protein)	63
Tableau 4. Sensitivity analyses for GOS \leq 3 (S-100 β protein)	64
Tableau 5. Summary of evidence for mortality and poor neurological outcomes (S-100 β protein)	65
Tableau 6. Characteristics of included studies (NSE)	89
Tableau 7. Proposed cut-off NSE values (thresholds)	93

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Flow diagram of studies (S-100 β protein)	66
Figure 2. Risk of bias and applicability concerns of included studies (S-100 β protein)	67
Figure 3. Association of S-100 β protein levels with mortality	68
Figure 4. Association of S-100 β protein levels with GOS \leq 3	69
Figure 5. Specificity and sensitivity to predict mortality according to S-100 β protein levels ($\mu\text{g/L}$)	70
Figure 6. Flow diagram of studies (NSE)	95
Figure 7. Risk of bias and applicability concerns of included studies (NSE)	96
Figure 8. Association of NSE levels with mortality	97
Figure 9. Association of NSE levels with GOS \leq 3	98
Figure 10. Funnel plot for mortality outcome (NSE)	99
Figure 11. Funnel plot for neurological functional outcome (NSE) (GOS \leq 3)	100

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je dois remercier chaleureusement mon directeur de maîtrise, le Dr Alexis Turgeon pour sa disponibilité et son ardeur au travail. D'une rigueur indéfectible, il est, pour moi comme pour plusieurs autres, un modèle. Un grand merci également au Dr François Lauzier, codirecteur, pour son soutien et sa compréhension.

Que serait devenu ce projet sans Jean-François Simard et Amélie Boutin ? Leur appui a été inestimable afin de mener à bien ce travail. Un grand merci à vous deux et bonne chance dans vos projets. L'équipe de recherche de l'Axe traumatologie – urgence – soins intensifs de l'hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec est une équipe formidable, disponible, collaboratrice et accueillante. Un grand merci à tous !

Je tiens à remercier les Fonds de recherche du Québec en santé, car j'ai eu la chance de bénéficier d'une bourse de maîtrise pour professionnel de la santé.

Effectuer une résidence en même temps qu'une maîtrise en épidémiologie clinique requiert inévitablement des compromis de la part des deux programmes de formation. Je remercie chaleureusement mes directeurs de programme de la résidence en médecine d'urgence spécialisée, les Drs Julien Poitras, Daniel Brouillard et Sébastien Maire pour leur flexibilité et leur grande compréhension. Un merci également au Dr Bernard Têtu, directeur du programme de maîtrise en épidémiologie clinique, pour sa collaboration.

Finalement, un immense merci à ma famille et mes amis qui sont souvent les victimes de mon implication dans mille-et-un projets. Merci pour votre compréhension, votre appui et votre amour. Merci particulier à Marie-Pier pour tout, comme toujours.

AVANT-PROPOS

L'idée originale de ces revues systématiques et méta-analyses provient de mon directeur de maîtrise, le Dr Alexis Turgeon. J'ai participé activement à l'ensemble des étapes du projet de ses balbutiements jusqu'à la soumission des manuscrits pour publication.

L'idée originale de mon projet de maîtrise est celle de mon directeur de maîtrise, le Dr Alexis Turgeon. Afin de parfaire mes connaissances sur le sujet, j'ai rencontré une spécialiste en biochimie qui travaille à l'hôpital de l'Enfant-Jésus, la Dre Linda Nadeau. Puis, j'ai procédé à la conception du protocole ainsi que la création du formulaire standardisé de cueillette des données. Avec les conseils et l'aide des co-chercheurs impliqués dans le projet, j'ai élaboré la stratégie de recherche que j'ai par la suite lancée sur les différentes bases de données. Il est à noter que j'ai participé aux mises à jour de la recherche que nous avons effectuées. Par la suite, j'ai, de manière indépendante, procédé à la sélection des articles à l'aide des critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi qu'à l'extraction des données. Les professionnels de recherche de l'équipe du Dr Turgeon, initialement Jean-François Simard, puis Amélie Boutin et Michèle Shemilt ont également effectué la sélection des articles et l'extraction des données de façon indépendante. Le plan d'analyse statistique du projet a été développé par mon directeur de maîtrise, le Dr Alexis Turgeon, aidé de Jean-François Simard, Amélie Boutin,, Dre Lynne Moore et Dr Dean Fergusson. J'ai rédigé la première version des articles en langue anglaise qui ont par la suite été édités et modifiés par l'ensemble des collaborateurs précédemment cités ainsi que d'autres coauteurs (Dr François Lauzier, Dre Lauralyn McIntyre, Dr Patrick Archambault, Dr Ryan Zarynchanski, Dr François Lamontagne, Dre France Légaré, Dr Edward Randell, et Dr François Rousseau) pour leurs judicieux commentaires.

L'article portant sur la protéine S-100 β a été publié en avril 2013 dans le British Medical Journal (BMJ). Le manuscrit sur la NSE sera soumis prochainement pour publication.

1. CHAPITRE 1

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Introduction

Cette revue des écrits scientifiques a pour objectif de présenter l'importance de la détermination du pronostic chez les victimes d'un traumatisme craniocérébral (TCC) modéré ou grave ainsi que la place des biomarqueurs, principalement la protéine S-100 β et l'énolase neurone-spécifique (NSE), comme outil potentiel d'évaluation pronostique.

Tout d'abord, nous discuterons du TCC afin de bien comprendre ses impacts sur le patient, sur ses proches ainsi que sur l'ensemble de la collectivité. Ensuite, nous aborderons l'importance d'établir rapidement le pronostic neurologique des patients après un TCC. Nous discuterons alors de quelques considérations éthiques, notamment, le niveau de soins à prodiguer au patient ayant subi un TCC. Puis, nous aborderons les différents facteurs pronostiques connus et leur validité. Nous poursuivrons cette revue des écrits scientifiques par une présentation des deux biomarqueurs intéressants nos revues systématiques et méta-analyses, soit la protéine S-100 β et la NSE. Finalement, la pertinence de notre étude sera explicitée ainsi que ses objectifs.

1.2 Traumatisme craniocérébral

1.2.1 Définition

Un groupe de travail international a récemment proposé la définition suivante pour le TCC : une altération des fonctions du cerveau, ou autre évidence de pathologie cérébrale, causée par une force externe (1).

L'altération des fonctions du cerveau peut correspondre à :

- Une période de perte ou de diminution de l'état de conscience;
- Une perte de mémoire des événements survenus juste avant le TCC (amnésie rétrograde) ou après le TCC (amnésie antérograde);
- Un déficit neurologique (faiblesse, changement dans la vision, etc.);
- Une altération de l'état de conscience au moment du TCC (confusion, désorientation, etc.).

Différentes définitions du TCC sont fréquemment utilisées dans les études. Toutefois, ces différences s'appliquent presque exclusivement au TCC léger puisque la définition du TCC modéré ou grave est plus uniforme (1).

1.2.2 Classification

La manière la plus souvent utilisée et universellement acceptée pour classer le TCC est par la définition de sa gravité à l'aide d'une échelle de 15 points, soit le score du *Glasgow coma scale* (GCS) (2) (annexe 6.1). Il s'agit d'une échelle proposée en 1974 qui a depuis démontré sa simplicité et sa grande reproductibilité (3).

Classiquement, en utilisant le score du GCS, on subdivise le TCC en léger (14 ou 15 points), modéré (9 à 13 points) ou grave (3 à 8 points). Il existe actuellement une certaine controverse concernant le patient avec un score du GCS de 13/15 à savoir s'il devrait être considéré comme un TCC léger ou modéré (4).

Par ailleurs, plusieurs autres classifications du TCC portant sur la gravité ou d'autres facteurs ont été proposées à travers les années. Par exemple, des scores radiologiques, le type de lésions démontré par l'imagerie, le fait que le traumatisme soit contondant ou pénétrant, le mécanisme du traumatisme ainsi que la présence ou l'absence de lésions extracérébrales constituent d'autres manières de classer le TCC. Nous utiliserons principalement la classification basée sur le score du GCS.

1.2.3 Épidémiologie

Annuellement, à l'échelle mondiale, plus de 10 millions d'individus subissent un TCC (5) pour lequel plus de 1,5 million décèdent (6), la mortalité affectant principalement les patients ayant subi un TCC grave. De tous les TCC, environ 80 % sont considérés comme légers, 10 % modérés et 10 % graves (7).

La distribution épidémiologique du TCC suit une courbe trimodale avec 3 pics d'incidence (7). Il y a, tout d'abord, les très jeunes (1 à 4 ans) dont les incapacités fonctionnelles résiduelles sont moins importantes. Puis, il y a les adolescents et jeunes adultes (15 à 45 ans) qui ont l'incidence la plus élevée et qui constituent la strate démographique expliquant la grande perte de productivité engendrée par le TCC. Finalement, un dernier pic d'incidence qui est associé à une grande mortalité est observé chez les personnes âgées (plus de 65 ans) (8). Il est important de noter que plus de 80 % des TCC modérés ou graves surviennent chez des patients au préalable en bonne santé (9).

Les hommes sont plus souvent touchés par le TCC que les femmes pour un ratio de 2,0 :1 à 2,8 :1. Il est à noter que ce ratio est encore plus prononcé pouvant atteindre 3,5 :1 pour le TCC grave (10, 11). Plusieurs autres facteurs sociodémographiques, notamment un faible revenu familial, semblent constituer des facteurs associés au TCC (12).

Les causes du TCC varient en fonction de l'âge (11). Ainsi, chez les jeunes adultes, les accidents de véhicules motorisés, les accidents de travail et les agressions physiques sont les principaux responsables alors que chez les personnes âgées, la chute est de loin la cause la plus fréquente.

Il y a de grandes différences dans la survenue du TCC à travers le monde. Internationalement, le nombre de TCC est en augmentation principalement à cause de l'expansion de l'utilisation des véhicules motorisés dans les pays en voie de développement (5). Parallèlement, l'incidence de TCC au Canada est relativement stable à travers les années, et ce, malgré les campagnes de sensibilisation et les mesures législatives adoptées sur la sécurité. Entre 2002 et 2007 en Ontario, il y a eu un taux stable de consultations à l'urgence pour un TCC (13). Dans la région de Calgary, l'incidence annuelle de TCC est estimée à 11,4/100 000 (10), ce qui est plus faible que l'incidence moyenne dans les pays développés qui varie entre 180 et 250/100 000 (7). Au Québec, en 2009, 3607 patients ont été hospitalisés après avoir subi un TCC non intentionnel (7, 14). Il s'agit d'une légère baisse par rapport à 2005. Cette diminution s'explique par une baisse des admissions suivant un TCC léger puisque le nombre total d'hospitalisations suite à un TCC modéré ou grave est demeuré stable au cours de cette période. Par contre, dans la population âgée de plus de 45 ans, le taux d'admission pour un TCC grave est en augmentation (14).

1.2.4 Pronostic et complications à long terme

En Amérique du Nord, le TCC constitue la principale cause de mortalité et de morbidité, toutes étiologies confondues, chez les individus âgés de 1 à 45 ans (11, 15). De tous les décès par traumatismes, environ 50 % sont secondaires à un TCC (11). Globalement, la mortalité chez les patients victimes d'un TCC admis dans une unité de soins intensifs est de 28,5 %, et entre 30 et 35 % lorsque le TCC est grave (16, 17). Chez les personnes âgées, la mortalité est encore plus grande pouvant atteindre respectivement 12,3 %, 34,3 % et 65,3 % chez les patients ayant subi un TCC léger, modéré ou grave (18). De tous les décès, près de 50 % ont lieu au cours de la phase préhospitalière avant même d'avoir été admis dans un centre hospitalier (19), alors que 60 % des décès parmi les patients admis surviendront après une décision d'arrêt du maintien des fonctions vitales (17, 20).

Après la phase aiguë de soins, malgré les traitements intensifs incluant la réadaptation fonctionnelle, des séquelles importantes d'un point de vue cognitif, comportemental, langagier, sensitif ou moteur peuvent subsister. En ce sens, suivant un TCC modéré ou grave, la majorité des victimes vont présenter des séquelles cognitives à long terme qui vont se traduire par une autonomie fonctionnelle diminuée (21). Selon

une large étude de cohorte, 78 % des patients victimes d'un TCC grave et 54 % suivant un TCC modéré ont des incapacités résiduelles importantes qui persistent de manière permanente après leur accident (15).

La réadaptation physique et cognitive après un TCC modéré ou grave est un processus long qui peut prendre plusieurs mois, et parfois, quelques années. Une récupération progressive de certaines capacités est occasionnellement possible après plusieurs mois alors que d'autres déficits demeurent permanents. L'évaluation définitive des capacités du patient à long terme doit donc être effectuée plusieurs mois après le TCC. Cette amélioration souvent lente des capacités est à l'origine d'une grande détresse psychologique chez plusieurs patients durant la réadaptation et la réintégration sociale (22).

Il est difficile de quantifier le nombre de patients qui pourront retourner au travail avec un niveau fonctionnel similaire à celui qu'ils avaient avant le traumatisme. En effet, les études adressant ce sujet varient grandement quant à la population étudiée. Selon une revue narrative récente, le retour au travail est possible pour 12,4 à 70 % des patients après leur TCC (23). Des études effectuées aux États-Unis font état de seulement 34 % des patients qui occupent un emploi stable quatre ans après leur TCC (24). Malheureusement, très peu de victimes d'un TCC modéré ou grave seront capables d'occuper un emploi dit « de haut niveau » (25).

Le fait de subir un TCC influence grandement la qualité de vie à long terme (26). Ainsi, les patients vont rapporter une diminution de leur qualité de vie et de leur estime personnelle qui perdure plusieurs années après le TCC (26). Cette diminution notée de la qualité de vie est secondaire à plusieurs types d'atteintes persistantes comme la diminution des capacités cognitives, l'atteinte des fonctions motrices et exécutives ainsi que la perte d'autonomie (27).

Bon nombre d'autres complications peuvent survenir suite à un TCC. En outre, entre 17 et 60 % des survivants vont présenter des symptômes dépressifs dans les deux années suivantes (28). Il y a aussi, parmi les survivants, une augmentation des idées suicidaires et des suicides (29), des changements de personnalité (30), de l'alcoolisme (31), de la fatigue et des troubles de sommeil (32), des céphalées chroniques (33) et bien d'autres complications.

1.2.5 Impacts sur la famille et les proches

La survenue d'un TCC a un impact très important non seulement pour le patient, mais également pour sa famille et ses proches. Ainsi, la qualité de vie de la famille et des proches lors du séjour du patient à l'unité des soins intensifs est très diminuée (34). Dans les années suivant l'évènement, il y a une augmentation importante des troubles dépressifs (35), des troubles anxieux, des abus de substances et des suicides (36) chez les conjoints des patients victimes d'un TCC. Le taux de dépression est également plus élevé chez les parents biologiques des victimes (34). Le fonctionnement familial demeure altéré plusieurs années après le traumatisme (37), se traduisant par un stress financier important (38), une baisse des activités récréatives et un isolement social (39). Plus les séquelles cognitives, comportementales ou physiques sont importantes chez la victime du TCC, plus l'impact sur la famille est significatif (40) et plus ces derniers vont souffrir d'une diminution de leur qualité de vie (41).

Subir un TCC, particulièrement un TCC modéré ou grave, est associé encore à ce jour à une mortalité importante, mais également à une grande morbidité qui engendre des impacts colossaux dans plusieurs sphères de la vie quotidienne pour le patient, sa famille et ses proches. Il s'agit donc d'un enjeu de santé majeur pour l'individu et pour son entourage.

1.2.6 Impacts socioéconomiques

La pression économique engendrée par les patients victimes d'un TCC est très importante sur la communauté. En 2000, aux États-Unis, les coûts étaient estimés à 9,2 milliards de dollars pour les soins médicaux et à 51,2 milliards en perte de productivité (8). À ce jour, plus de 5,3 millions de civils américains vivaient avec des séquelles de leur TCC (42, 43). Annuellement, 235 000 patients sont hospitalisés aux États-Unis à la suite d'un TCC (42).

En Ontario, les coûts des soins médicaux après un TCC grave sont estimés à 32 132 \$ par patient pour la première année, soit un total de plus de 120 millions de dollars annuellement pour cette province seulement (44).

Une fois l'épisode de soins aigus terminé, les couts demeurent importants pour la collectivité. Par exemple, les survivants consultent plus régulièrement leur médecin que la population en général, et ce, même s'ils n'ont pas de déficits fonctionnels importants (45). Néanmoins, les traitements initiaux intensifs au cours de la phase aiguë de soins, bien que très couteux, demeurent rentables d'un point de vue strictement économique comme le rapportent certains chercheurs (46).

L'impact socioéconomique sur la communauté est donc considérable et se traduit à la fois par des couts importants pour le système de santé et par une baisse de productivité dans une population préalablement active et en bonne santé.

1.2.7 Pathophysiologie

La pathophysiologie du TCC est fort complexe, très hétérogène, et va bien au-delà du mandat de ce mémoire. Néanmoins, une compréhension élémentaire est requise afin de bien se situer par rapport à la prise en charge de ces patients et pour comprendre l'importance potentielle de la protéine S-100 β et de la NSE dans l'évaluation pronostique.

Le concept principal derrière la pathophysiologie repose sur deux types de lésions qui ont été nommés lésions principales et secondaires.

Les dommages principaux constituent les lésions causées par le traumatisme initial et les conséquences immédiates de ce traumatisme. Les lésions sont donc créées directement par les forces mécaniques externes qui sont transférées au contenu de la boîte crânienne. Bien entendu, le type de force appliqué et son intensité se traduiront par différents types de lésions intracrâniennes. Ainsi, des lésions intracérébrales telles que des contusions, des hématomes intraparenchymateux ou des lésions axonales diffuses pourront apparaître. De même, les lésions extracérébrales telles que les hématomes épiduraux, les hématomes sous-duraux ou les hémorragies sous-arachnoïdiennes pourront être créés suivant le traumatisme initial. L'équipe médicale pourra tenter d'intervenir pour diminuer l'impact de certaines de ces lésions, mais plusieurs des dommages seront permanents étant donné la destruction de parenchyme cérébral qui en résulte.

Dans un deuxième temps surviennent les dommages dits secondaires qui sont des lésions potentiellement évitables pour lesquelles des interventions thérapeutiques seront effectuées dans le but de les prévenir ou d'en minimiser les effets.

À l'état normal physiologique, des mécanismes d'autorégulation intrinsèques permettent au cerveau de maintenir un débit sanguin cérébral adéquat pour combler ses besoins en oxygène et en nutriments. Or, après un TCC, l'autorégulation du débit sanguin cérébral devient dysfonctionnelle. La pression de perfusion cérébrale devient alors directement dépendante de deux variables : la pression intracrânienne et la pression artérielle moyenne. Ainsi, afin d'assurer une pression de perfusion cérébrale adéquate après un TCC, il est primordial pour l'équipe traitante de contrôler la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne. Souvent, dans les jours suivant un TCC, la pression intracrânienne augmente de manière importante. Les mesures thérapeutiques visant à assurer une pression de perfusion cérébrale optimale seront donc généralement orientées vers un contrôle de la pression intracrânienne, et ce, par divers moyens mécaniques (positionnement du patient), pharmacologiques (sédatations, analgésie, solutions hypertoniques, etc.) ou chirurgicaux (dérivation ventriculaire externe, craniectomie, etc.) (47).

Les mécanismes permettant d'expliquer l'augmentation de la pression intracrânienne d'un point de vue biochimique sont complexes et controversés. Après le TCC survient une cascade moléculaire débutant immédiatement et se poursuivant durant quelques jours. Parmi les mécanismes cités, notons le déséquilibre électrolytique, la dysfonction mitochondriale, la cascade inflammatoire, la production de radicaux libres, l'ischémie sur les lésions vasculaires attribuées au vasospasme et l'apoptose (48). L'ensemble de ces mécanismes entraîne la mort cellulaire, et donc, un oedème cérébral qui, à son tour, augmente la destruction cellulaire.

1.2.8 Prise en charge médicale

La prise en charge des patients après un TCC modéré ou grave est complexe et nécessite des soins hautement spécialisés qui se traduiront généralement par une admission dans une unité de soins intensifs et un suivi par une équipe pluridisciplinaire, principalement des intensivistes et des neurochirurgiens.

Comme décrit dans la section précédente, la quasi-totalité des mesures thérapeutiques initiales vise à prévenir les lésions neurologiques secondaires. Ainsi, diverses interventions thérapeutiques seront utilisées pour améliorer le confort, le contrôle de la douleur, l'assistance respiratoire mécanique, l'oxygénation, la pression artérielle moyenne, la pression intracrânienne, la prévention des convulsions, le contrôle de la température corporelle de même que le contrôle glycémique et ionique. L'équipe multidisciplinaire sera impliquée constamment auprès du patient. Après cette phase aigüe, la réadaptation autant physique que psychologique devra être débutée afin de favoriser une récupération fonctionnelle optimale. Finalement, la réintégration sociale constituera la dernière étape du traitement suivant un TCC.

1.2.9 Priorités de la recherche

Le TCC est une priorité en recherche médicale qui figure d'ailleurs parmi les priorités de financement ciblées par les Instituts de recherche en santé du Canada (49). Plus particulièrement, la découverte d'éléments pronostiques valides et fiables est essentielle pour orienter les cliniciens dans leur prise de décisions cliniques face à un patient ayant subi un TCC (17). En ce sens, la recherche sur les biomarqueurs en tant qu'éléments pronostiques et diagnostiques a été établie comme une priorité dans le domaine du TCC modéré ou grave (50).

1.3 Évaluation pronostique

1.3.1 Échelles d'évaluation des capacités

Plusieurs échelles d'évaluation des capacités sont utilisées pour évaluer l'issue clinique ou la présence de déficit fonctionnel après un traumatisme comme un TCC..

L'issue dichotomique survie/mortalité demeure l'une des plus présentées dans les écrits scientifiques bien qu'elle ne comporte aucune information sur le niveau fonctionnel des survivants et sur leur qualité de vie. Or, pour plusieurs familles et patients, la survie seule ne constitue pas une issue clinique acceptable si elle n'est pas associée à une bonne qualité de vie (51). En effet, une des principales préoccupations des

familles et des proches est de s'assurer que le patient possèdera à long terme des capacités cognitives et physiques suffisantes pour préserver son autonomie. Un groupe de travail récent a d'ailleurs recommandé de ne plus utiliser la survie comme issue clinique après un traumatisme neurologique étant donné l'absence d'informations discriminatives portant sur les capacités fonctionnelles et la qualité de vie (52).

Le *Glasgow outcome scale* (GOS) (53, 54) (annexe 6.2), une échelle de 5 points, est l'une des plus fréquemment présentées (55) et constitue le standard de l'évaluation du pronostic depuis plusieurs années (56). Cette dernière évalue les capacités fonctionnelles du patient après le traumatisme neurologique. Elle est souvent divisée en issues cliniques dites défavorables (GOS 1 à 3, c'est-à-dire, décès, décès neurologique ou incapacités fonctionnelles importantes) ou en issues cliniques dites favorables (GOS 4 ou 5, c'est-à-dire incapacités fonctionnelles modérées ou légères).

Une échelle de 8 points, l'*Extended Glasgow outcome scale* (GOSE) (57) (annexe 6.3) est également fréquemment utilisée comme mesure d'évaluation des capacités. Cette échelle est d'ailleurs recommandée pour l'évaluation de l'issue clinique neurologique après un traumatisme par un groupe de travail du NHS de l'Angleterre (52). La fidélité interévaluateur est bonne et elle peut être améliorée en utilisant un processus standardisé et une formation adéquate des évaluateurs (58).

Il existe plusieurs autres échelles d'évaluation des capacités du patient après un TCC (59). Par exemple, la *Disability rating scale* (DRS), la *Functional independence measure* (FIM) et la *Functional status examination* (FSE) permettent d'évaluer les capacités fonctionnelles du patient après le TCC. D'autres échelles offrent une évaluation de divers critères neuropsychologiques telles que la *Neurobehavioural function inventory* (NFI) pour évaluer le comportement, la *Controlled oral word association* pour la fluidité du discours verbal, la *Symbol digit modalities* pour évaluer la capacité d'attention et la *Grooved pegboard* pour la dextérité motrice fine (59). Finalement, il existe des échelles plus holistiques qui permettent une évaluation de la qualité de vie telles que la *Quality of life* (QoL) (60) ou même la *Quality of life after brain injury* (QoLIBRI) (61) qui a été créée spécifiquement pour l'évaluation de la qualité de vie après un TCC.

La survie et le GOS sont les deux échelles d'évaluation des capacités que nous avons retenues pour nos revues des écrits scientifiques puisqu'il s'agit de celles qui sont les plus souvent présentées dans les écrits scientifiques.

Par ailleurs, le moment optimal d'évaluation des capacités du patient est un sujet controversé. Cette évaluation devra être effectuée lorsque le patient aura atteint ses capacités maximales. Or, la réadaptation physique et cognitive après un TCC modéré ou grave est un processus long et des améliorations significatives peuvent survenir plusieurs mois, parfois mêmes des années, après le TCC (62). Un délai d'un an et plus après le traumatisme est souvent considéré comme une issue clinique à long terme.

1.3.2 Importance de l'évaluation pronostique chez les patients admis à l'unité de soins intensifs suivant un TCC grave

Comme présentées dans la section 1.2.4 (Pronostic et complications à long terme), la mortalité et la morbidité suivant un TCC modéré ou grave sont élevées. La mortalité est de 30 à 35 % après un TCC grave chez un patient admis dans une unité de soins intensifs (16, 17). De ces décès, près de 60 % surviendront après l'arrêt du maintien des fonctions vitales (17, 20). Chez les survivants, des incapacités fonctionnelles importantes vont persister à long terme chez 78 % des patients suivant un TCC grave et 54 % après un TCC modéré (15).

Dans la grande majorité des cas, le TCC survient chez un patient qui était auparavant en bonne santé (9). Ainsi, une personne autonome et libre de limitations fonctionnelles se retrouve subitement face à la possibilité de décéder ou d'avoir des déficits fonctionnels importants à long terme qui limiteront son autonomie et sa qualité de vie.

Être en mesure de déterminer de manière la plus optimale possible le pronostic du patient rapidement après son admission est donc d'une grande importance. Les proches d'un patient victime d'un TCC désirent savoir si le patient va survivre, mais surtout, qu'elles seront sa qualité de vie et ses capacités fonctionnelles à long terme. Comme nous le verrons plus loin dans ce mémoire, à ce jour, il n'existe pas de facteurs prédictifs fiables qui permettent d'établir de manière juste et précoce l'issue clinique des patients suivant un

TCC (63). Les médecins ont d'ailleurs souvent tendance à être pessimistes initialement face au pronostic neurologique (64) et l'évaluation pronostique est souvent difficile et très variable d'un médecin à l'autre chez le même patient (65) Ainsi, l'absence de facteurs pronostiques fiables a des répercussions importantes pour les médecins cliniciens et les familles.

L'importance de la capacité à pronostiquer rapidement le devenir neurologique du patient victime d'un TCC modéré ou grave est maintenant reconnue. Une grande étude multicentrique canadienne nommée *TBI-Prognosis* (www.tbi-prognosis.ca) est en cours depuis quelques mois.(55) Cette étude, subventionnée par les Instituts de recherche en santé du Canada, a pour objectif de créer un modèle d'évaluation pronostique et une règle de prédiction clinique chez les victimes d'un TCC grave admis dans une unité de soins intensifs.

1.3.3 Considérations éthiques

Certaines considérations éthiques sont inhérentes à la prise en charge globale d'un patient suivant un TCC modéré ou grave. En effet, la détermination de l'intensité des soins et du niveau de soins à prodiguer implique des considérations éthiques importantes.

Après un TCC modéré ou grave, le patient se retrouve dans un état d'inaptitude temporaire étant donné l'altération de son état de conscience. La famille et les proches doivent donc prendre les décisions aussi importantes que le consentement aux soins et la poursuite ou l'arrêt des mesures de maintien des fonctions vitales. Afin que ces décisions soient en accord avec les perceptions et les valeurs du patient, la famille et les proches doivent estimer les préférences que le patient aurait eues face à une telle situation. Tel que mentionné précédemment, le TCC modéré ou grave survient le plus fréquemment chez des personnes préalablement en bonne santé (7) et peu d'entre eux avaient émis des directives claires relativement à une telle situation.

Le rôle de l'équipe traitante dans le processus décisionnel est de déterminer, sur la base de connaissances les plus objectives possibles et de son expérience, le pronostic de la manière la plus juste et neutre. Ce

pronostic neurologique sera présenté à la famille et aux proches du patient. Cette pronostication aura inévitablement une influence sur la décision de niveau de soins qui sera prise par la famille et les proches.

Plusieurs facteurs influencent donc les décisions qui sont prises par la famille et les proches du patient. En outre, la décision de poursuivre ou d'arrêter les mesures de maintien des fonctions vitales est souvent basée sur la perception d'un pronostic défavorable comme, par exemple, lorsque le potentiel d'avoir une récupération adéquate des capacités neurologiques est présenté comme étant faible (66-68).

Bien entendu, en plus de l'évaluation pronostique, de nombreux autres facteurs d'origines sociologiques, culturels ou religieux influencent une décision de poursuite ou d'arrêt du maintien des fonctions vitales et leur analyse va bien au-delà du mandat de ce mémoire.

1.3.4 État des pratiques quant à l'arrêt du maintien des fonctions vitales

Certaines caractéristiques du patient telles qu'un âge avancé et la présence de comorbidités ont été associées à une plus grande fréquence d'arrêt du maintien des fonctions vitales après un traumatisme (69). D'autres facteurs tels que la gravité du traumatisme et la prise en charge ont également été démontrés comme étant des éléments pouvant influencer la fréquence des décisions d'arrêt du maintien des fonctions vitales (70).

Par ailleurs, il existe de grandes variations dans les pratiques à l'échelle locale quant à l'arrêt du maintien des fonctions vitales (17). En effet, une étude rétrospective récente a démontré une grande variabilité dans les pratiques entre différentes unités de soins intensifs canadiennes (17). Le taux de mortalité suivant un TCC grave variait selon les unités de soins intensifs entre 10,8 et 44,2 %. De plus, le pourcentage de décès qui survenait après une décision d'arrêt du maintien des fonctions vitales variait de 45,0 à 86,8 % selon les centres étudiés.

Aux États-Unis, des études rétrospectives ont démontré que la première discussion sur la possibilité de procéder à un arrêt du maintien des fonctions vitales entre l'équipe traitante et la famille avait lieu entre 3,3

et 5,8 jours après le TCC (69). Au Canada, 50 % des décisions de procéder au retrait des mesures de maintien des fonctions vitales sont effectuées dans les trois premiers jours après le TCC, ce qui est considéré très tôt dans le processus et probablement secondaire à une évaluation pronostique en lien avec l'expérience plutôt qu'avec des données probantes (17). Par contre, il semble que les désaccords entre l'équipe traitante et les familles face à une décision d'arrêt du maintien des fonctions vitales soient peu fréquents (71). Le patient décèdera en moyenne 6,6 heures après l'arrêt du maintien des fonctions vitales (69).

Il existe donc actuellement une grande variabilité quant au niveau de soins à prodiguer et l'incidence de retrait de maintien des fonctions vitales, et ce, même entre les différentes unités de soins intensifs canadiennes. Considérant l'importance de l'évaluation pronostique dans la prise de décision quant au niveau de soins à prodiguer dans cette population, des outils permettant une détermination plus fiable et objective du pronostic après un TCC sont donc essentiels.

1.3.5 Facteurs pronostiques connus

Il existe une multitude de facteurs pronostiques énoncés dans les écrits scientifiques. Toutefois, aucun de ces facteurs ne permet à lui seul d'établir de manière adéquate le pronostic d'un patient victime d'un TCC modéré ou grave (63, 72, 73). Les différents facteurs pronostiques connus sont présentés dans cette section.

1.3.5.1 Caractéristiques du patient et du traumatisme

Âge : La probabilité d'avoir une issue clinique défavorable après un TCC grave augmente avec l'âge (74). Ainsi, il y a une augmentation de la mortalité et une diminution des capacités fonctionnelles lorsque le patient a plus de 55 ans (75, 76). Cette tendance se poursuit avec l'avancement de l'âge puisque les patients âgés de plus de 75 ans ont une issue clinique défavorable lorsque comparé à ceux ayant entre 65 et 74 ans (18).

Genre : Il n'y a pas d'association entre le genre du patient et son issue clinique six mois après le TCC (77).

Niveau socioéconomique : Un faible revenu familial, l'absence d'emploi avant le traumatisme (77, 78) et un faible réseau de soutien (79) ont été associés à une diminution plus importante des capacités fonctionnelles après un TCC.

Type de traumatisme : Les TCC pénétrants sont associés à une plus grande mortalité que les TCC contondants (76).

1.3.5.2 Facteurs cliniques

Glasgow coma scale (GCS) : Parmi les facteurs cliniques reconnus, le score du GCS (annexe 6.1), cette échelle sur 15 points évaluant la réponse motrice, verbale et visuelle du patient, constitue le meilleur facteur pronostique de la capacité fonctionnelle 6 mois après le TCC lorsqu'il est évalué suivant la réanimation et stabilisation du patient (77). La portion uniquement motrice de cette échelle semble être la variable pronostique la plus importante de ce score (80-82). Néanmoins, l'utilisation du score du GCS comme facteur pronostique est parfois limitée par la présence de facteurs confondants comme l'intoxication du patient ou les traitements effectués incluant la sédation et le blocage neuromusculaire (83). De plus, il existe une grande variabilité inter-évaluateur lors de l'évaluation initiale du score du GCS qui peut modifier de manière significative l'estimation de la mortalité (84).

Réactivité pupillaire : La présence de pupilles non réactives à la lumière est associée à une importante mortalité (81, 85). Toutefois, dans certaines cohortes, jusqu'à 5% des patients ayant eu des pupilles dilatées et non réactives à la lumière après la réanimation et la stabilisation ont eu une issue clinique favorable (86).

Hypoxémie : La survenue d'une hypoxémie est liée à une importante augmentation de la mortalité après un TCC modéré ou grave (87, 88) de même qu'à une augmentation de la présence de lésions ischémiques à la tomodensitométrie cérébrale (89).

Hyperoxie : Il y a une association entre la présence d'une hyperoxie et une augmentation de la mortalité intrahospitalière (90). L'hyperoxie est également liée à la présence de déficits fonctionnels plus importants (91) chez les patients qui sont intubés et ventilés mécaniquement après un TCC.

Hypotension : L'hypotension est délétère après un TCC grave, car une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pourrait doubler la mortalité (82, 88, 92). La survenue concomitante d'une hypotension et d'une hypoxémie augmente de manière encore plus importante la mortalité après un TCC (89).

Pression intracrânienne : Une augmentation de la pression intracrânienne est associée à une issue clinique défavorable après un TCC (93-95). L'utilisation de moniteurs de la pression intracrânienne a d'ailleurs été liée à une meilleure issue clinique neurologique (96) ce qui suggère que le traitement de la pression intracrânienne élevée améliore l'issue clinique.

1.3.5.3 Imagerie médicale

Tomodensitométrie axiale : L'imagerie est largement utilisée comme outil d'évaluation pronostique. La tomodensitométrie cérébrale sans contraste constitue actuellement la mesure d'imagerie la plus fréquemment utilisée. Le type de lésion identifié à la tomodensitométrie cérébrale peut être corrélé à l'issue clinique. Ainsi, la présence d'un hématome sous-dural (73, 97), d'une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intraventriculaire (98) augmente la mortalité. Une déviation de la ligne médiane est aussi corrélée à une issue clinique défavorable (73, 94, 99) de même que la perte des citernes de la base (100). Certaines classifications ont été proposées dont celle du *Marshall Score* (101), une échelle de 6 points, qui a été développée pour aider à déterminer l'issue clinique à la sortie de l'hôpital.

Imagerie par résonance magnétique : L'imagerie par résonance magnétique est plus sensible que la tomodensitométrie cérébrale pour détecter certaines lésions structurales, notamment de la fosse postérieure, mais peu de données existent pour ce qui est de sa valeur pronostique dans la phase aiguë

suivant un TCC (102). La présence de lésions axonales diffuses est un facteur spécifique mais très peu sensible pour prédire une issue clinique défavorable, (103).

Imagerie par tenseur de diffusion (résonance magnétique par diffusion) : Cette technologie récente semble prometteuse pour aider à la détermination du devenir neurologique des patients après un TCC (104). Chez des patients ayant une imagerie par résonance magnétique conventionnelle normale après un TCC, l'imagerie par tenseur de diffusion a permis de déceler des anomalies qui ont par la suite été associées à une issue clinique défavorable (105).

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : La place de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est encore à définir. Il y a une association entre l'amplitude des fluctuations des ondes à basse fréquence et la présence de déficits cognitifs après un TCC grave (106).

Spectroscopie par résonance magnétique : Un ratio inférieur de N-acétylaspartate/Choline à la spectroscopie par résonance magnétique a été associé à une issue clinique défavorable (107) de même qu'un ratio inférieur de N- acétylaspartate/Créatine (104) ou la présence de lactate visible (108). À ce jour, il y a peu d'études d'envergure qui ont évalué la valeur prédictive de la spectroscopie par résonance magnétique après un TCC (104).

1.3.5.4 Tests électrophysiologiques

Potentiels évoqués somesthésiques : L'utilisation de mesures électrophysiologiques telles que les potentiels évoqués occupe de plus en plus une place importante dans l'arsenal pronostique et semble prometteur. L'absence bilatérale de potentiels au nerf médian a été associée à une haute valeur prédictive positive d'avoir une issue clinique défavorable (GOS 1 ou 2 à 3 et 12 mois) (109). La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de cette technologie semblent d'ailleurs meilleures que celles de tous les facteurs énumérés précédemment lorsque pris individuellement (110).

Électroencéphalogramme : La présence de convulsions non cliniquement détectables a été associée à une issue clinique défavorable (111). Le monitoring en continu à l'aide d'un électroencéphalogramme a permis de déceler la présence d'un status épilepticus dans une cohorte de patients victimes d'un TCC grave (112). D'autres études sont requises pour déterminer la valeur pronostique de l'électroencéphalogramme intermittent ou en continu (113).

1.3.5.5 Autres modalités

Doppler transcranien : L'index de pulsations épisodiques (soit la différence entre les vitesses systoliques et diastoliques divisé par la moyenne des vitesses) au doppler transcranien a fait l'objet de 2 études de bonne qualité (114, 115) qui démontrent une corrélation directe entre un haut index de pulsations épisodiques et une issue clinique défavorable. La place de cette technologie dans l'arsenal pronostique reste toutefois à définir actuellement (116).

1.3.6 Lignes directrices

Des lignes directrices sur l'évaluation pronostique suivant un TCC ont été développées par la *Brain Trauma Foundation* (117). Dans ces lignes directrices, seulement quatre éléments d'évaluation pronostique sont mentionnés (GCS, diamètre des pupilles et la réaction à la lumière, hypotension et tomodensitométrie cérébrale); aucune mention de l'utilité potentielle d'autres outils d'évaluation pronostique, tels les biomarqueurs, n'y est faite.

1.3.7 Modèles d'évaluation pronostique

Lors des dernières décennies, plusieurs modèles d'évaluation pronostique ont été développés pour les patients admis dans une unité de soins intensifs. Ils sont, pour la plupart, basés sur la gravité de la maladie du patient et ils ont été créés afin d'avoir des données objectives pour faciliter la recherche clinique et l'assurance-qualité. Ils visent également à aider à la stratification du risque de mortalité et de morbidité des patients.

Les modèles d'évaluation pronostique présentés dans cette section sont divisés selon la population à partir de laquelle ils ont été développés. Ainsi, certains modèles d'évaluation pronostique sont non spécifiques au TCC puisqu'ils ont été créés à partir de la population générale d'une unité de soins intensifs alors que d'autres sont spécifiques au TCC puisqu'ils ont été développés à partir des données de patients victimes d'un TCC uniquement. Parmi les modèles non spécifiques au TCC, certains ont tout de même été étudiés chez les patients ayant subi un TCC.

1.3.7.1 Modèles d'évaluation pronostique non spécifiques au TCC

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) : Ce modèle d'évaluation pronostique a été développé en 1981 (118). Des versions modifiées ont été publiées en 1985 et en 1993, respectivement, APACHE II (119) et APACHE III (120). La valeur pronostique pour déterminer la mortalité intrahospitalière du score de la APACHE III a été supérieure à celle du score de la APACHE II dans une cohorte de 200 patients suivant un TCC grave (121). Toutefois, pour prédire la mortalité dans une autre cohorte de 1625 patients ayant subi un TCC grave, le score de la APACHE II avait une valeur prédictive positive qui était similaire à celle obtenue par l'utilisation du score du GCS et de l'âge (122).

Simplified Acute Physiology Score (SAPS) : Ce modèle d'évaluation pronostique a été développé en 1984 (123) et une version modifiée, le SAPS II, a été publiée en 1993 (124). Dix-sept variables sont incluses dans ce modèle d'évaluation pronostique. Dans une cohorte de 400 patients, le score du SAPS II sous-estimait la mortalité mais la performance de ce modèle était similaire à celle de la APACHE II (125).

Abbreviated Injury Scale (AIS) : La capacité de ce modèle d'évaluation pronostique pour prédire la mortalité dans les deux semaines suivant le TCC a été comparée au score du GCS seul. Ainsi, dans une cohorte de plus de 2800 patients, la probabilité de décès du patient était 6,4 fois plus grande avec un score du AIS de 5 comparativement à un score entre 1 et 4 (126). Toutefois, dans une autre cohorte, l'association entre ce score et le statut fonctionnel du patient 12 mois après le TCC était très faible (127).

Revised Trauma Score (RTS) : Basée sur des paramètres physiologiques et le score du GCS du patient (128), cette échelle est surtout utilisée en préhospitalier. L'association entre un score élevé du RTS et une issue clinique défavorable a peu été étudiée chez les victimes d'un TCC grave. Dans une petite cohorte, le lien entre un score faible et la survie était statistiquement significative mais l'association avec l'issue clinique à long terme était très faible (129).

Injury Severity Score (ISS) : L'un des modèles d'évaluation pronostiques les plus connus après un traumatisme est l'ISS (130). L'association entre un score élevé sur cette échelle et la mortalité après un polytraumatisme est bien connue. Toutefois, sa valeur prédictive après un TCC grave isolé est très faible (131).

Trauma Injury Severity Score (TRISS) : Ce modèle d'évaluation pronostique a pour objectif de déterminer la probabilité de survie d'un patient via une formule mathématique qui combine les scores du ISS et du RTS (132). La valeur prédictive de ce modèle d'évaluation pronostique a peu été étudiée chez les patients victimes d'un TCC. Dans une cohorte unicentrique de 221 patients ayant subi un TCC grave, le score du TRISS a démontré une bonne discrimination (133). D'autres études sont toutefois requises pour établir sa capacité pronostique après un TCC grave.

En somme, les modèles d'évaluation pronostique non spécifiques au TCC corrèlent souvent bien avec la mortalité à court terme. Toutefois, peu d'entre eux ont été étudiés relativement à leur capacité à prédire l'issue clinique à long terme, particulièrement les capacités fonctionnelles du patient suivant un TCC modéré ou grave.

1.3.7.2 Modèles d'évaluation pronostique spécifiques au TCC

Parmi les modèles d'évaluation pronostique spécifiques aux patients victimes d'un TCC modéré ou grave, deux d'envergure plus importante ont été élaborés au cours des dernières années (134).

International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (IMPACT) : L'étude nommée IMPACT (73) a rassemblé les données de plusieurs études pour former une cohorte de 8509 patients. Un modèle, dérivé de cette cohorte, a par la suite été validé de manière rétrospective dans différentes bases de données comme le *Nottingham Head Injury Register dataset* (1069 patients) (135), l'Université de Pittsburgh (587 patients) (136) et le *Brain Trauma Foundation TBI-trac® New York State Database* (3125 patients) (137). Une validation externe utilisant les données de 3 études prospectives et de 2 études observationnelles a également été effectuée (138). Des réserves sont toutefois émises par les auteurs eux-mêmes face à l'application du modèle obtenu pour un patient de manière individuelle.

MRC-CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) : En 2005, les résultats finaux de l'étude MRC-CRASH étaient publiés (139). Cette étude randomisée contrôlée a démontré, dans une cohorte de plus de 10 000 patients, que l'utilisation de corticostéroïdes à hautes doses augmentait la mortalité chez les patients victimes d'un TCC ayant un score sur l'échelle du GCS inférieur ou égal à 14. En 2008, avec les données obtenues dans leur étude initiale, les auteurs ont dérivé un modèle pronostique visant à prédire la survie à 14 jours et les capacités fonctionnelles à 6 mois (140). Ce modèle a par la suite été validé de manière externe avec les données obtenues lors de l'étude IMPACT (73).

En somme, l'utilisation des différents modèles d'évaluation pronostique est limitée actuellement, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, ils ont été développés à partir de données obtenues à l'admission ou dans les premières 24 heures. Ainsi, la phase des lésions cérébrales secondaires n'est pas considérée alors qu'elle influence grandement l'issue clinique finale. Deuxièmement, plusieurs de ces modèles reposent sur des données obtenues avec l'examen clinique du patient alors que les informations obtenues par d'autres outils d'évaluation pronostique ne sont pas considérées. Troisièmement, aucun des ces modèles d'évaluation pronostique n'a démontré une précision adéquate pour être utilisé afin de prédire l'issue clinique à long terme du patient suivant un TCC modéré ou grave.

1.5 Biomarqueurs tissulaires

La recherche sur les biomarqueurs tissulaires du système nerveux central est en grande émergence actuellement. Elle progresse depuis le début des années 1980 pour devenir, comme mentionné plus tôt, une priorité de la recherche dans le domaine du TCC (50).

Certains critères ont été proposés pour définir le biomarqueur idéal. Celui-ci devrait être proportionnel à l'étendue des dommages cérébraux. Il devrait être détectable rapidement après le TCC et avoir une courbe de distribution dans le temps qui est bien connue. Finalement, son dosage devrait avoir une corrélation directe avec la clinique (141) et il ne devrait pas être affecté par le sexe, l'âge ou l'indice de masse corporelle (55).

Un biomarqueur qui détecterait les dommages du système nerveux central comme ceux survenant après un TCC, pourrait être dosé dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien. Chacun de ces deux types de mesure possède des avantages et des inconvénients (142). D'un côté, un prélèvement sanguin est facilement accessible, nécessite moins de temps et de matériel tout en occasionnant un risque moindre de complications pour le patient. Toutefois, l'élévation de la concentration du biomarqueur dans le sang pourrait s'avérer moins spécifique pour le système nerveux central si d'autres cellules de tissus traumatisés (muscles, organes internes, etc.) contiennent le biomarqueur. De plus, l'augmentation de la concentration sérique nécessite le passage du biomarqueur à travers la barrière hématoencéphalique qui subit des dommages très variables selon le mécanisme du TCC. En contrepartie, un prélèvement dans le liquide céphalorachidien est hautement spécifique pour une lésion du système nerveux central mais il requiert une technique plus complexe de prélèvement pouvant engendrer un risque pour le patient. Par exemple, un prélèvement de liquide céphalorachidien chez un patient en hypertension intracrânienne pourrait avoir des conséquences dramatiques pouvant aller jusqu'au décès.

Il existe plusieurs façons de classifier les biomarqueurs cérébraux. Une des plus utilisées repose sur le processus biochimique sous-jacent à leur libération (142). Ainsi, il y a des biomarqueurs d'inflammation (interleukines, Tumor necrosis factor (TNF), etc.), de stress oxydatif (F2-isoprostane, etc.), de lésions

neuronales (NSE, Myelin Basic Protein (MBP), etc.) ou d'activation des astrocytes (Protéine S-100 β , Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), etc.).

Parmi tous les biomarqueurs potentiels, les deux ayant été les plus étudiés à ce jour sont la protéine S-100 β et la NSE (72).

1.5.1 Protéine S-100 β

1.5.1.1 Historique et structure moléculaire

C'est en 1965, lors d'une étude par électrophorèse d'extraits de cerveaux humains et animaux, que Moore (143) effectue la découverte des protéines qui deviendront la famille des protéines S-100. Elles sont nommées ainsi à cause de leur grande solubilité dans une solution saturée à 100 % de sulfate d'ammonium.

Par la suite, des études effectuées sur les protéines ainsi isolées ont permis d'observer la présence de deux polypeptides de structure chimique différente (144). Ainsi, deux sous-unités ont été identifiées : alpha et bêta. Ces deux sous-unités peuvent être liées sous forme homodimère (alpha-alpha ou bêta-bêta) ou encore hétérodimère (alpha-bêta). On considère comme étant la protéine S-100 β toutes les formes contenant au moins un polypeptide bêta (alpha-bêta ou bêta-bêta) (145). La protéine S-100 β possède une masse moléculaire d'environ 21 kDa (146).

1.5.1.2 Méthodes de mesure

Initialement, la protéine S-100 β était mesurée à l'aide de tests conçus par les chercheurs eux-mêmes (143). Depuis, plusieurs compagnies ont créé leurs tests qui reposent sur des mécanismes différents. Le

plus utilisé repose sur la technique ELISA (*electrochemical enzyme-linked immunosorbent assay*) (147). D'autres types de tests existent tels que ceux de type RIA (*radioimmunoassay*) et ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*). Malheureusement, il existe peu de comparaisons entre les tests tout comme il n'existe pas de standardisation internationale sur les valeurs de base utilisées (147).

1.5.1.3 Fonction physiologique

Les protéines S-100 sont des protéines de liaison du calcium. Les ions calciques agissent en tant que second messenger au niveau cellulaire et provoquent une multitude de processus tels que la sécrétion, la contraction, le métabolisme, la division et la croissance cellulaire (148).

Le rôle physiologique exact de la protéine S-100 β est inconnu. Une étude fréquemment citée a démontré que l'addition de protéines S-100 β dans un milieu primaire de culture de cellules corticales neuronales bovines semblait promouvoir l'extension des neurones, ce qui suggère la présence de fonctions autant intracellulaire qu'extracellulaire (149). Toutefois, la concentration intracellulaire physiologique est plus élevée, et donc, une fonction majoritairement intracellulaire semble logique. La protéine S-100 β pourrait également promouvoir la prolifération des cellules gliales (150). Il est à noter que cet effet serait dose-dépendant, et donc, qu'une grande quantité de protéines S-100 β en accentuerait l'effet. Cette dernière résultante neurotrophique serait attribuable à l'augmentation du calcium intracellulaire. L'effet principal en serait donc un de neuroprotection et de stimulation d'une certaine régénération des neurones (151). Toutefois, l'effet inverse, soit l'apoptose cellulaire, a été observé par un autre groupe de chercheurs lors de l'ajout de protéines S-100 β à des cellules gliales (152). Des incertitudes persistent donc à savoir l'effet réel de la libération des protéines S-100 β après une lésion neurologique (153).

1.5.1.4 Localisation corporelle

La protéine S-100 β est particulièrement abondante dans le système nerveux central. Elle se retrouve davantage au niveau de la portion cytoplasmique des cellules gliales, principalement les astrocytes (153).

Parmi toutes les protéines de type S-100 retrouvées dans le système nerveux central, 75 % seront identifiées comme des protéines S-100 β (146).

La protéine S-100 β n'est pas exclusive au cerveau comme le démontre sa présence dans les cellules mélanocytaires, qui ont la même origine embryonnaire que le système nerveux central. Également, les chondrocytes et les adipocytes contiennent une petite concentration de protéines S-100 β (148). Néanmoins, la protéine S-100 β est présente dans une quantité de 30 à 100 fois supérieure dans le système nerveux central que dans tous les autres tissus réunis. Parallèlement, les protéines S-100 de type alpha sont situées majoritairement dans le cœur et dans les muscles striés (154).

1.5.1.5 Cinétique corporelle

Il existe une quantité sérique de protéines S-100 β qui est retrouvée chez les individus sains à raison d'une moyenne de 0.5 μ g/litre (155). La sécrétion physiologique de base de la protéine S-100 β par les cellules gliales est inconnue (151). Il n'existe pas de différence dans les concentrations sériques de base entre les hommes et les femmes. Il y aurait peut-être une légère diminution de la concentration sérique de la protéine S-100 β chez les personnes âgées, mais cette différence est non statistiquement significative (155). La corrélation entre la concentration de protéines S-100 β dans le liquide céphalorachidien et dans le sang a peu été étudiée de même que le mécanisme de passage à travers la barrière hématoencéphalique (151).

La protéine S-100 β possède une demi-vie d'élimination très courte, soit entre 97 minutes et 140 minutes (156). Elle est excrétée aux reins (157).

1.5.1.6 Traumatisme craniocérébral

Une concentration sérique plus élevée de la protéine S-100 β est présente après un TCC léger en comparaison avec des sujets sains (158). D'ailleurs, la concentration sérique de la protéine S-100 β à l'arrivée au département d'urgence est corrélée avec la sévérité du TCC (159). Chez les patients ayant subi un TCC grave, le volume d'une contusion hémorragique mesuré à la tomодensitométrie cérébrale corrèle

avec la concentration sérique de la protéine S-100 β (160). Aussi, la concentration sérique de ce biomarqueur diffère selon le type de lésions retrouvés à la tomodensitométrie cérébrale (161).

Un dosage sérique de la protéine S-100 β a été proposé afin de mieux sélectionner les patients nécessitant une tomodensitométrie cérébrale après un TCC léger pour diminuer les coûts et pour minimiser l'exposition des patients aux radiations. En effet, certaines études démontrent un avantage économique important à prélever la protéine S-100 β chez les patients suivant un TCC léger afin de déterminer si le patient requiert une imagerie par tomodensitométrie cérébrale (162).

Des résultats contradictoires existent relativement à la capacité de la protéine S-100 β à prédire les symptômes post-commotionnels persistants après un TCC léger (163). La valeur prédictive de la protéine S-100 β pour déterminer l'issue clinique neurologique après un TCC modéré ou grave est inconnue et sa détermination constitue l'un des objectifs de ce mémoire.

Après un traumatisme, deux mécanismes peuvent expliquer l'augmentation de la concentration sérique et dans le liquide céphalorachidien de la protéine S-100 β . Un bris de l'intégrité de la membrane cellulaire pourrait expliquer le relargage initial (164) alors qu'une activation des mécanismes de l'adénosine triphosphate (ATP) et du glutamate via différentes cascades moléculaires pourrait expliquer la libération survenant plus tardivement (165).

1.5.1.7 Lésions neurologiques non traumatiques

Plusieurs lésions neurologiques non traumatiques entraînent une augmentation de la concentration sérique de la protéine S-100 β . Ainsi, après un accident cérébrovasculaire (ACV), les patients ont une concentration sérique plus élevée de la protéine S-100 β que des sujets sains. De plus, le volume de la lésion ischémique, tel que mesuré par une tomodensitométrie cérébrale, est proportionnel à la concentration sérique de ce biomarqueur (166). La protéine S-100 β posséderait d'ailleurs une très bonne valeur prédictive pour déterminer les patients qui présenteront une issue clinique neurologique défavorable (167). Il en est de même pour l'hémorragie sous-arachnoïdienne (168).

L'encéphalopathie hypoxique après un arrêt cardiaque est un autre exemple d'une condition neurologique pour laquelle la protéine S-100 β possède une bonne valeur pronostique (169). Des résultats similaires ont été démontrés pour l'encéphalopathie hypoxique néonatale (170). Les patients en choc septique présentant une encéphalopathie ont également une concentration sérique plus élevée de la protéine S-100 β (171). L'intoxication au monoxyde de carbone (172), le délirium chez la personne âgée (173), plusieurs néoplasies cérébrales (174), les troubles psychotiques et la schizophrénie (175) entraînent également une augmentation de la concentration sérique de la protéine S-100 β lorsque comparé à des sujets sains.

Finalement, des maladies neurodégénératives comme l'alzheimer (176), la démence à corps de Lewy (177), la sclérose en plaques (178) et la sclérose latérale amyotrophique (175) ont été associées à des concentrations sériques plus élevées de la protéine S-100 β dans le liquide céphalorachidien. L'évolution clinique de ces maladies à travers le temps serait parfois corrélée aux changements temporels de la concentration de la protéine S-100 β mais d'autres études sont requises pour déterminer l'impact clinique réel d'une variation de la concentration sérique de la protéine S-100 β .

1.5.1.8 Conditions non neurologiques

Des études ont démontré une augmentation de la concentration sérique de la protéine S-100 β en l'absence de lésions neurologiques dans des conditions comme des infections sévères non cérébrales (179), des polytraumatisés sans TCC (180) et des mélanomes invasifs (181). Ces augmentations des concentrations sériques sont toutefois beaucoup moins importantes en termes absolus que lorsqu'il y a une lésion du système nerveux central.

1.5.2 Énolase neurone-spécifique (NSE)

1.5.2.1 Historique et structure moléculaire

La NSE a également été isolée pour la première fois par Moore et McGregor en 1965 (143). Les enzymes de type énolase sont des enzymes glycolytiques formées par les sous-unités alpha, bêta et gamma (182).

Elles se retrouvent presque exclusivement dans le cytoplasme des neurones (isoenzyme gamma-gamma) et dans les cellules neuroendocrines (isoenzyme alpha-gamma) (183). Ainsi, la forme gamma-gamma est considérée comme la NSE. Depuis quelques années, la NSE est aussi nommée Énolase 2 (184). Le poids moléculaire de la NSE est de 78 kDa (185).

1.5.2.2 Méthodes de mesure

Les premiers tests biochimiques qui mesuraient la concentration de la NSE étaient fabriqués par les chercheurs eux-mêmes (143). Tout comme pour la protéine S-100 β , il y a actuellement plusieurs tests de différentes compagnies qui mesurent les concentrations sériques ou dans le liquide céphalorachidien de la NSE. Parmi les types de tests les plus utilisés, il y a ceux de type RIA (*radioimmunoassay*), ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*), ELISA (*electrochemical enzyme-linked immunosorbent assay*) et Elecsys. Une étude récente a comparé 7 différents tests disponibles sur plus de 3000 échantillons (186). Cette dernière a démontré une grande variation dans les concentrations sériques mesurées selon les tests utilisés. Ainsi, bien que la majorité des tests possède une excellente corrélation, d'autres proposent des résultats qui varient grandement. Les auteurs suggèrent qu'une partie des différences observées dans les résultats pourrait s'expliquer par l'affinité variable des anticorps sur les isoenzymes alpha-gamma et gamma-gamma émolase. Une standardisation ainsi qu'un ajustement des valeurs de base sont requis afin d'uniformiser ces différents tests (186).

1.5.2.3 Fonction physiologique

Les enzymes de type émolase sont des métalloenzymes de type glycolytique (187). Elles catalysent le 2-phospho-d-glycerate pour former du phosphoenolpyruvate, un homodimère présent dans tous les eucaryotes (187).

Le rôle exact de la NSE n'est pas connu. Une hypothèse fréquemment soulevée dans les écrits scientifiques soutient que la NSE aide à l'ouverture des canaux chlores (185). Des études animales ont démontré que la NSE intracellulaire était plus élevée lorsqu'il y a un processus de régénération après une

lésion neurologique qu'en l'absence de processus régénératif (188). Il n'en demeure pas moins que l'effet réel d'un relargage de la NSE après un TCC, qu'il soit bénéfique ou nuisible, est inconnu.

1.5.2.4 Localisation corporelle

Initialement, la NSE a été décrite comme étant exclusivement présente dans le système nerveux central (189). Toutefois, des études subséquentes ont démontré que la NSE est présente dans sa plus grande proportion dans le tissu neuroectodermal (185). Ainsi, le cerveau contient la grande majorité de la NSE corporelle alors que des quantités inférieures, mais non négligeables, se retrouvent dans le système nerveux périphérique et dans la médulla des glandes surrénales. Plusieurs autres tissus contiennent à l'état physiologique des quantités infiniment plus petites de NSE comme le foie, les poumons et les muscles striés (185).

1.5.2.5 Cinétique corporelle

À l'état physiologique, il y a une concentration sérique de base de NSE chez les sujets sains qui varie en fonction du type de test utilisé et de l'âge du patient. En effet, cette variation semble particulièrement marquée chez les jeunes enfants (190). Toutefois, la concentration sérique de base de la NSE se stabilise après la croissance pour demeurer relativement stable par la suite tout au long de la vie (191). Le sexe n'a pas d'influence (191). Le processus de sécrétion de la NSE est inconnu. Dans une étude effectuée uniquement chez des sujets sains, aucune corrélation entre la concentration sérique de la NSE et celle dans le liquide céphalorachidien n'a été trouvée (191). La demi-vie d'élimination dans des conditions physiologiques normales est de plus de 20 heures (185).

1.5.2.6 Traumatisme craniocérébral

Comparativement à un groupe de sujets sains, les gens ayant subi un TCC léger possèdent une concentration sérique plus élevée de la NSE (158). Les traumatismes subis lors d'un combat de boxe (192)

ou d'une partie de soccer (193) augmentent aussi la concentration sérique de la NSE. À l'admission à l'hôpital, la concentration sérique de la NSE est corrélée à la sévérité du TCC (159). L'évolution de la concentration sérique de la NSE dans les premiers jours après le TCC semble d'ailleurs corrélée avec l'évolution clinique du patient (161). Chez les patients hospitalisés à l'unité de soins intensifs, le volume d'une contusion cérébrale corrèle avec la concentration sérique de la NSE (194).

La capacité de la NSE à identifier les symptômes post-commotionnels persistants après un TCC léger est très variable selon les études (163). La valeur prédictive de la NSE pour déterminer l'issue clinique neurologique après un TCC modéré ou grave est inconnue et sa détermination constitue l'un des objectifs de ce mémoire.

1.5.2.7 Lésions neurologiques non traumatiques

La concentration sérique de la NSE augmente de manière significative après un ACV d'origine ischémique, et ce, proportionnellement à la quantité de parenchyme cérébral impliqué par le processus ischémique (166). Sa capacité à prédire le devenir neurologique des patients victimes d'un ACV semble toutefois limitée (195).

Après un arrêt cardiaque, la NSE est significativement plus élevée dans les 72 premières heures chez les patients ayant une issue clinique défavorable (196). Toutefois, sa valeur pronostique semble inférieure à celle de la protéine S-100 β (197). La NSE a aussi été étudiée après une encéphalopathie hypoxique néonatale et serait corrélée à la fois à la gravité de l'atteinte et à l'issue clinique du nouveau-né (170). Le dosage sérique de la NSE a été suggéré pour aider à la détermination du pronostic après une quasi-noyade chez un patient qui demeure inconscient (198).

L'encéphalopathie secondaire au choc septique (171) ou à l'insuffisance hépatique fulminante (199) entraîne une augmentation importante de la concentration sérique de la NSE. Certaines conditions infectieuses comme la méningite tuberculeuse augmentent aussi la concentration sérique et dans le liquide céphalorachidien de la NSE (200). Les convulsions tonico-cloniques quant à elles n'augmentent pas la concentration sérique ou dans le liquide céphalorachidien de la NSE (201). Le délirium chez la personne

âgée (202), la maladie de creutzfeldt-jakob (203) et l'alzheimer (176) sont d'autres conditions neurologiques qui engendrent une augmentation de la concentration sérique et dans le liquide céphalorachidien de la NSE par rapport à des sujets sains.

1.5.2.8 Conditions non neurologiques

L'hémolyse dans le prélèvement sanguin peut hausser la concentration sérique de la NSE et peut ainsi constituer une limitation importante (204). En effet, les érythrocytes contiennent une quantité non négligeable de NSE. Des formules pour corriger la concentration sérique de la NSE en fonction de l'hémolyse ont été proposées (205).

Certaines néoplasies peuvent augmenter la concentration sérique de la NSE. Ainsi, des tumeurs d'origine neuroendocrine comme le neuroblastome ou les tumeurs carcinoïdes augmentent la concentration sérique de la NSE (206, 207). De plus, la NSE est utilisée dans les cancers du poumon sur une base diagnostique et pronostique (208). La concentration sérique de la NSE est particulièrement élevée dans les cancers à petites cellules pulmonaires. D'autres types de tumeurs comme le mélanome, le séminome et des tumeurs gastroentéropathiques peuvent aussi provoquer une augmentation de la NSE sérique (209, 210).

Par ailleurs, une étude chez des sujets humains a démontré une augmentation de la NSE après un polytraumatisme sans TCC (183).

1.6 Pertinence de l'étude

Malgré les grandes améliorations dans la prise en charge des patients et l'élaboration de lignes directrices (211), la mortalité et la morbidité secondaires à un TCC modéré ou grave demeurent très élevées. Il s'agit de la principale cause de mortalité et de morbidité, toutes étiologies confondues, chez les gens âgés de 1 à 45 ans (11, 15). Ainsi, les patients victimes d'un TCC modéré ou grave constituent un enjeu de santé majeur pour la collectivité. En plus des séquelles importantes avec lesquels plusieurs survivants devront

vivre, les couts pour le système de santé et la perte de productivité par les victimes d'un TCC, qui étaient pour la plupart préalablement en bonne santé, ont des répercussions socioéconomiques importantes.

La détermination du devenir neurologique du patient est cruciale pour les proches des patients. En effet, le risque de séquelles et les impacts sur l'autonomie sont des aspects primordiaux pour les patients représentés par leurs proches et leurs familles. Le pronostic neurologique doit être établi de la manière la plus juste et neutre possible par l'équipe traitante. Or, l'examen clinique et les outils pronostiques actuels ne permettent pas de prédire de manière optimale l'issue clinique du patient.

Parallèlement, une enquête de pratique pan-canadienne des intensivistes, neurochirurgiens et neurologues a montré qu'un tiers de ces médecins croient, lorsque confronté à un même patient ayant subi un TCC grave, que le pronostic à un an est défavorable, un tiers qu'ils sont neutres par rapport au pronostic et un tiers que le pronostic sera favorable (65). Cette *équiivoque* clinique est inquiétante considérant la difficulté d'évaluation pronostique dans cette population. De plus, l'absence de facteurs pronostiques fiables est en partie responsable de la grande différence de mortalité observée entre les unités de soins intensifs canadiennes chez les patients après un TCC modéré ou grave (17). Une pratique basée sur les données probantes dans le domaine des soins aigus des patients ayant subi un TCC est primordiale pour les patients, les équipes traitantes, les proches et familles, et la société dans son ensemble (212-215).

Durant les dernières années, beaucoup d'attention a été portée aux biomarqueurs comme facteurs pronostiques chez les patients ayant subi un TCC modéré ou grave. Toutefois, aucun d'entre eux n'est réellement sorti du lot (55, 216) ou n'est utilisé en clinique (72). La détermination de la valeur pronostique des biomarqueurs est considéré comme une priorité dans la recherche sur le TCC (217). En outre, en utilisant d'une approche multimodale incluant des données cliniques, radiologiques et électrophysiologiques, les biomarqueurs pourraient aider à la détermination du pronostic neurologique après un TCC modéré ou grave.

Les deux biomarqueurs qui ont été les plus étudiés dans le domaine de patients victimes d'un TCC modéré ou grave sont la protéine S-100 β et la NSE (72). Toutefois, leur réelle valeur prédictive est inconnue.

1.7 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ces revues systématiques et méta-analyses est de déterminer la valeur prédictive de la protéine S-100 β et de la NSE chez les patients victimes d'un TCC modéré ou grave. L'objectif secondaire sera d'établir les valeurs seuil de sensibilité et spécificité pour la protéine S-100 β et la NSE.

2. CHAPITRE 2

PREDICTIVE VALUE OF S-100 β PROTEIN FOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Eric Mercier, Amélie Boutin, Francois Lauzier, Dean A. Fergusson, Jean-François Simard, Ryan Zarychanski, Lynne Moore, Lauralyn A. McIntyre, Patrick Archambault, François Lamontagne, France Légaré, Edward Randell, Linda Nadeau, François Rousseau, Alexis F. Turgeon.

Article publié en ligne le 4 avril 2013
BMJ, 2013 Apr 4;346.

3^e prix à la Journée québécoise interuniversitaire de la recherche en médecine d'urgence
Montréal, Québec, Octobre 2012

1^{er} prix à la journée de la recherche du CHA, Hôtel-Dieu de Lévis
Lévis, Québec, Mars 2013

1^{er} prix à la journée de la recherche du CHA, Hopital de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement
Québec, Québec, Mai 2013

1^{er} prix au Carrefour Innovation,
Congrès annuel du Département de médecine familiale et médecine d'urgence
Québec, Québec, Mai 2013

2.1 Résumé

Objectif : L'objectif principal de l'étude est de déterminer la valeur pronostique de la protéine S-100 β suivant un TCC modéré ou grave.

Méthodes : Une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques randomisés et des études d'observation ont été effectuées.

Résultats : Après le retrait des doublons, 9228 citations uniques ont été recensées. Quarante-et-une études ont été considérées éligibles (1862 patients). Nous avons observé une association positive statistiquement significative entre une concentration sérique élevée de la protéine S-100 β et la mortalité (12 études : ratio de moyennes géométriques (RMG) 2,44 [95 % IC 1,95 à 3,07], $I^2 = 48$ %) ou un GOS ≤ 3 (18 études : RMG 2,62 [95 % IC 2,01 à 3,42], $I^2 = 79$ %). L'association persiste malgré la présence de lésions extracérébrales. La valeur sérique seuil pour obtenir une spécificité de 100 % se situe entre 1,38 et 10,50 $\mu\text{g/L}$ (6 études) pour prédire le décès.

Conclusions : Nous avons démontré la présence d'une association significative entre une concentration sérique plus élevée de la protéine S-100 β et un pronostic neurologique défavorable après un TCC modéré ou grave.

2.2 Abstract

Objectives: Early determination of prognosis following traumatic brain injury (TBI) is crucial for critical care physicians. Among biomarkers potentially useful in patients with moderate or severe TBI, S-100 β protein is one of the most promising, although its prognostic value is unknown following a moderate or severe TBI.

Design: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies.

Data sources: We searched MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, BIOSIS (from their inception to April 2012) and conference abstracts, bibliographies of eligible articles and relevant narrative reviews.

Study selection: Two reviewers independently reviewed citations and selected eligible studies. Cohort studies that included patients with moderate or severe TBI and that evaluated the prognostic value of S-100 β protein were considered. Outcomes evaluated were mortality and Glasgow outcome scale (GOS).

Data extraction: Two independent reviewers extracted data using a standardized form. Methodological quality of included studies was evaluated. Pooled results were presented using geometric means ratios (GMR) and analysed using random effect models. Prespecified sensitivity analyses were performed to explain heterogeneity.

Results: Our search strategy yielded 9228 citations after removal of duplicates. Forty-one citations, 2 randomized controlled trials and 39 cohort studies, were considered eligible (1862 patients). Most studies (n=23) considered GOS \leq 3 as an unfavourable outcome. All studies reported at least one S-100 β sampling within 24 hours after TBI. We observed significant positive associations of S-100 β protein levels with mortality (12 studies: GMR 2.44 [95% CI 1.95 to 3.07], I² = 48%) and GOS \leq 3 (18 studies: GMR 2.62 [95% CI 2.01 to 3.42], I² = 79%). Sensitivity analysis based on sampling time, sampling type, blinding of outcome assessors, or timing of outcome assessment yielded similar results. Serum S-100 β protein values thresholds with 100% specificity ranged from 1.38 to 10.50 μ g/L for mortality (6 studies), and from 2.16 to 14.00 μ g/L for unfavourable neurological prognosis defined on the GOS.

Conclusions: We identified a significant association between serum S-100 β protein levels and short, mid or long-term unfavourable prognosis following moderate or severe TBI. However, optimal discrimination threshold values of serum S-100 β protein remain unclear. Measuring the S-100 β protein could be usefully in the determination of long-term prognosis in patients with moderate and severe TBI.

2.3 Introduction

Early determination of prognosis following traumatic brain injury is an important preoccupation for relatives and physicians involved in the care of these patients.^{1 2} Despite recent improvement in the management of patients with traumatic brain injury in the intensive care unit and the development of guidelines aiming to standardize care,^{3 4} mortality and morbidity of traumatic brain injured patients remain high.⁵⁻⁷ Approximately 30% of patients admitted following severe traumatic brain injury will die, and 50% will be moderately disabled.^{7 8} In a recent multicentre cohort study, we observed variable mortality rates across Canadian trauma centres despite comparable severity of injury and significant variation in the incidence of withdrawal of life-sustaining therapies.⁹ Considering that many of these patients are young with no previous comorbidity, the decision to withdraw life-sustaining therapies is mainly based on the prognostic evaluation. However, current prognostic indicators and models are limited by their lack of sufficient discriminative capacity to inform clinical decision-making.¹⁰⁻¹² New prognostic information beyond the clinical exam, patient demographics and radiological imaging from admission is needed to allow early prediction of short, mid, and long-term outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury.¹³

Over the last 20 years, biochemical markers of brain damage have gained increasing attention as potential tools for prognostic evaluation.¹³⁻¹⁷ S-100 β protein, the beta subunit of a calcium binding protein mainly present in glial and Schwann cells,¹⁸ have been shown to increase in human blood and cerebral spinal fluid following a wide range of diseases or conditions leading to brain damage.¹⁹⁻²⁸ Elevated blood and cerebral spinal fluid levels of S-100 β protein have been reported in patients with traumatic brain injury.²⁹ Despite growing evidence suggesting a potential clinical role for S-100 β as a biomarker, its association with short, mid, and long-term prognosis remains unclear in traumatic brain injury. There are also concerns that extracerebral injuries could contribute to the increase of the biomarker serum concentration. Measurements of S-100 β protein, or other biomarkers, are not widely used in clinical practice and are not considered standard of care.^{14 15} We therefore conducted a systematic review to evaluate the prognostic value of the S-100 β protein following moderate or severe traumatic brain injury.

2.4 Materials and methods

2.4.1 Search strategy

Relevant studies were identified using MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), and BIOSIS from their inception to April 2012. For MEDLINE and Embase, we used validated combinations of terms for prognostic studies to achieve optimal search sensitivity and specificity.^{30 31} Broad text and MeSH or Emtree terms for biomarkers were used in order to maximize sensitivity. Our search strategy was designed to identify a wide range of biomarkers to increase sensitivity. The full search strategy for MEDLINE is provided in appendix 6.3. We screened abstracts from relevant meetings (American Association of Neurological Surgeons, European Association of Neurosurgical Societies, Société de Neurochirurgie de Langue Française, Congress of Neurological Surgeons, Critical Care Canada Forum, International Trauma Anesthesia, and Critical Care Society, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, International Symposium on Intensive Care Medicine, American association for the surgeons of trauma), and reference lists of selected articles and relevant narrative reviews.

2.4.2 Study selection

Search results were combined and duplicates were excluded using EndNote (version X5, Thomson Reuters, 2011). Two reviewers (EM and JFS or AB) independently reviewed all citations and selected eligible studies. A third party (AFT) was consulted in case of disagreement.

We included cohort studies and randomized controlled trials evaluating the use of S-100 β protein levels in patients with moderate and/or severe traumatic brain injury as defined by a Glasgow Coma Scale < 13.³² Included studies must have reported at least one outcome of interest (mortality, Glasgow Outcome Scale³³ or brain death) and had to report cerebral spinal fluid, venous, arterial, and/or urine S-100 β protein levels. One quantitative sample of S-100 β protein in the emergency room or the intensive care unit, along with at least one follow-up outcome measure after intensive care unit discharge, was also required for inclusion. Studies with one or no patient having a favourable or an unfavourable outcome were excluded, as no

standard deviation could be computed. We included prospective and retrospective outcome assessments and avoided language-based study exclusions. We excluded studies limited exclusively to a paediatric population (age < 18 years) and studies in which less than 50% of included patients suffered moderate or severe traumatic brain injury, unless we could extract the data related to moderate or severe traumatic brain injury patients.

2.4.3 Data abstraction

Two reviewers (EM and JFS or AB) independently collected data using a standardized data abstraction form. We abstracted information related to study design, patient characteristics (age, gender, traumatic brain injury severity, blunt vs. penetrating traumatic brain injury, type of lesions, mechanism of injury, Marshall score for CT scan, clinical pupillary reaction, hypotension, hypoxemia, intracranial pressure, and mechanical ventilation), treatments (operative and pharmacologic), laboratory aspects of S-100 β protein testing (type of assay used, time-period of sampling, and sampling type), and clinical outcomes (outcome type and timing of assessment). In instances of duplicate reporting, we used data from the study that included the largest number of patients or, when available, individual patient data from each study. We contacted authors for clarification on study sample or for missing data.

If multiple samples of S-100 β were collected, we used the first sample following traumatic brain injury for the analysis. If outcomes were assessed at multiple time points, we used the measurement furthest from trauma for analysis. When the Glasgow outcome scale was dichotomised by the authors, we retained their definition of unfavourable outcome. When the entire spectrum of Glasgow outcome scale measure was provided, we defined an unfavourable outcome as a Glasgow outcome scale ≤ 3 .

2.4.4 Methodological quality and risk of bias of included studies

We developed a modified version of the QUADAS-2 assessment tool ³⁴ (appendix 6.4) to evaluate the risk of bias in prognostic studies. We also used the criteria for reporting observational studies proposed in the STROBE statement ³⁵ to complete the methodological evaluation of the included studies.

2.4.5 Statistical analysis

The distribution of S-100 β concentrations were right-skewed and therefore log-transformed to yield a normal distribution of the protein concentrations, assessed with Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov normality tests. A log-normal distribution facilitated the analysis and presentation of between-group outcomes using geometric means ratios (GMR), for which the null value is one.³⁶ Therefore, a GMR greater than one indicates that mean concentrations of S-100 β are higher in the unfavourable prognosis group compared to the favourable prognosis group.³⁶

Analyses were performed using random effects models. The presence of potential heterogeneity was assessed using the I^2 statistic.³⁷ Sensitivity analyses based on *a priori* hypotheses (time-period of evaluation, sampling time, sampling type, severity of traumatic brain injury, isolated traumatic brain injury, biochemical technique, blinding of outcome assessment) were performed to investigate expected or measured heterogeneity. When individual patient data were available, receiver operating characteristic curves were computed for each study and we used a bivariate random effects regression model³⁸ to pool the sensitivity and specificity of intervals of S-100 β threshold values, for both mortality and Glasgow outcome scale. We also computed discrimination threshold values for 100% specificity for each of these studies.

In some studies, it was unclear whether the authors presented standard deviations or standard errors. In these cases, in order to prevent an incorrect rejection of the null hypothesis (type I error), we assumed the reported statistics to be standard errors. Analyses were conducted using Review Manager version 5.0 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) and SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, United States). For all tests and confidence intervals, we used a two-tailed type I error rate of 5%. The reporting of this systematic review were in compliance with the 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' (PRISMA) statement.³⁹ Publication bias was evaluated through visual inspection of funnel plots.

2.4.6 Quality of the evidence

The quality of the evidence for the three main outcomes was graded using the GRADE approach⁴⁰ with the GRADEpro software (Version 3.2 for Windows. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann, 2008).

2.5 Results

2.5.1 Study identification and selection

Our search strategy retrieved 9228 citations after removal of duplicates. After screening and the application of our inclusion/exclusion criteria, we included 41 studies⁴¹⁻⁸¹ published between 1987 and April 2012, (n = 1862 patients)(Figure 1). With the exception of one conference proceeding,⁴⁴ and one pilot study reported as a table in the final study publication,⁷⁵ all included studies were published peer-reviewed manuscripts.

2.5.2 Study characteristics

Thirty-nine studies were observational cohort studies and two were randomized controlled trials (Table 1).⁶⁸ ⁷² Three studies were published in non-English languages: Chinese,⁶¹ Japanese,⁶⁵ and Czech.⁷⁰ Each study evaluated between 4 and 149 patients with moderate and/or severe traumatic brain injury. Only one study reported including penetrating trauma, which represented 6.7% of its sample.⁵³ The main outcome measures presented were the Glasgow outcome scale (30 studies), mortality (18 studies), and brain death (2 studies). Site of S-100 β protein sampling was venous (31 studies), arterial (10 studies) or cerebral spinal fluid (5 studies). Eighteen studies presented data from two or more samples at different time-points following traumatic brain injury. Ten studies presented individual patient data.^{42 45 49 51 53 57 66 73-75} Individual data for three studies by the same group^{42 49 57} were combined in the meta-analysis since they presented data from the same patients. All analyses were performed using serum (arterial or venous) S-100 β protein level values.

Fifteen of the 41 included studies could not be incorporated in the meta-analysis for the following reasons: nine studies presented the peak values of serial samples of S-100 β protein plasma or cerebral spinal fluid levels^{43 47 48 50 60 71 72} or the mean value;^{52 79} two studies did not report measures of dispersion;^{44 61} two studies presented data on four or five patients, with one patient having a favourable outcome in each case;^{41 56} and one study only reported the threshold value for a 100% specificity for unfavourable prognosis.⁵⁵ Finally, two studies reported brain deaths,^{58 79} but one reported the mean value of serial samples, which precluded the application of meta-analysis for this specific outcome.

2.5.3 Methodological quality of included studies

Seventeen studies methods addressed the risk of bias, six studies presented a flow diagram of participants, 14 studies adequately described their study population (including missing data and patients lost during follow-up), and 13 studies presented their funding sources. A more complete evaluation of the methodological quality and risk of bias is presented in figure 2 and table 2.

2.5.4 Outcome measures

We observed a significant positive association between serum levels of S-100 β protein. Increased S-100 β protein levels correlated with increased mortality [12 studies: GMR 2.55 (95%CI 2.02 to 3.21) I² 56%] (Figure 3), a Glasgow outcome scale \leq 3 [18 studies: GMR 2.62 (95%CI 2.01 to 3.42), I² 79%] (Figure 4), and brain death [1 study: GMR 2.9 (95%CI 2.3 to 3.5)]. The results were consistent in all sensitivity analyses and were not influenced by the presence of associated traumatic injuries in other body regions (Tables 3 and 4). In mortality subgroups analyses, heterogeneity was lowered according to testing method and timing of outcome assessment. In the studies that were excluded due to lack of information on measures of dispersion,^{44 61 80} a significant and consistently positive association between serum levels of S-100 β protein and mortality was observed. In eight studies excluded from the meta-analysis because they reported only the peak or the mean values over serial samples, authors reported a significant association ($p < 0.05$) between serum levels of S-100 β protein and mortality,^{48 72} Glasgow outcome scale \leq 3^{43 47 48 50 60 71} or brain death.⁷⁹ Three studies reported a significant association between cerebral spinal fluid levels of S-100 β protein levels and a Glasgow outcome scale \leq 3.^{51 59 62}

We also analysed the data using the Taylor series method^{82 83}, and this did not substantially change the results (data available from authors). These analyses, however, yielded to a quasi absence of statistical heterogeneity in all analyses.

2.5.5 Discrimination threshold

For mortality (6 studies), serum threshold values between 2.5 and 3.0 µg/L yielded a mean specificity of 91% (95%CI 84 to 95) with a sensitivity of 39% (95%CI 24 to 57), while concentrations > 3.0 µg/L yielded a mean specificity of 97% (95%CI 95 to 98). Considering each study individually, the respective serum threshold values to attain 100% specificity for death prognostic evaluation, meaning that all surviving patients are correctly identified by the test (no false positive over detection of death prognosis), ranged from 1.38 to 10.5 µg/L, with an associated sensitivity ranging from 14 to 60% (figure 5).

Similarly, for unfavourable neurological prognostic (Glasgow outcome scale \leq 3) evaluation (5 studies), a specificity of 94% (95%CI 85 to 98) for threshold values of 2.5 to 3.0 µg/L with a sensitivity of 38% (95%CI 15 to 67) and a specificity of 96% (95%CI 91 to 98) for threshold values > 3.0 µg/L were obtained. Again considering each study individually, threshold values for 100% specificity for unfavourable neurological prognosis ranged from 2.16 to 14.0 µg/L, with an associated sensitivity ranging from 9 to 50% (figure 6).

2.5.6 Publication bias

Publication bias was not identified by visual evaluation of funnel plots (Appendix 4).

2.5.7 Quality of the evidence

The quality of the evidence for mortality and for unfavourable neurological outcome (Glasgow outcome scale \leq 3) was moderate (Table 5).

2.6 Discussion

In this meta-analysis, we identified a significant association between S-100 β protein serum levels and short (less than 3 months), mid (3 to 6 months) or long-term (6 months and above) prognosis in victims of moderate and/or severe traumatic brain injury. The S-100 β protein serum levels significantly correlated with unfavourable prognosis, as defined by mortality or Glasgow outcome scale ≤ 3 , irrespective of concomitant traumatic injuries. Serum thresholds values ranging from 1.38 to 10.5 $\mu\text{g/L}$ and from 2.16 to 14.0 $\mu\text{g/L}$ were associated with 100% specificity for mortality and a Glasgow outcome scale ≤ 3 , respectively. The findings of the present study are highly relevant to the care of critically ill patients with traumatic brain injury, especially as an aid for the informed decision with respect to the determination of short, mid and long-term prognosis.

There are limitations of our systematic review. First, we observed significant heterogeneity for all outcomes of interest. Heterogeneity among studies assessing mortality was explained by the testing method used and by the time-period of outcome evaluation. However, sensitivity analyses including the type of assay used, the timing of sampling, the sampling type, isolated traumatic brain injury vs. multiple trauma and the timing of outcome evaluation following traumatic brain injury did not fully explain the observed heterogeneity for the Glasgow outcome scale. The use of the first sample of S-100 β in our meta-analysis when more than one was collected may have generated more conservative estimates considering that samples obtained between 12 and 24h after admission showed a stronger association with outcome measures, which may reflect the impact of secondary neurological injuries like hypoxemia, hypotension and increased intracranial pressure. While our systematic review was conducted according to high methodological standards,³⁹ the results of the meta-analysis are limited by the quality of studies included. For example, only 16 studies reported outcome assessment that was blinded from S-100 β protein levels, which implies a high risk of bias. Moreover, potential publication bias cannot be excluded. Third, we could not perform sensitivity analyses related to age, pupillary reactivity or the motor component of the Glasgow coma scale, which are known indicators of prognosis in this patient population, due to the variable presentations or absence of these data in included studies. Fourth, the different chemical assays that were used in the studies could have had an impact on the accuracy and precision of the measured thresholds of S-100 β protein levels. Although the sensitivity analyses did not reveal any major impact on the results, some of the assays were

used in a limited number of studies thus precluding a robust interpretation of their impact. Finally, the S-100 β protein levels could potentially be affected by previous neurological diseases⁸⁴ or high serum alcohol levels.⁸⁵ Data on those variables were rarely available and precluded any sensitivity analysis. However, while these variables may potentially have an impact in mild traumatic brain injury, this impact is unlikely to be significant for moderate and severe injuries considering the importance of the traumatic brain injury.

Our systematic review had important strengths. We conducted a thorough systematic search including different databases and used a comprehensive analytical approach that allowed the inclusion of studies presenting not only means and standard deviations, but also percentiles such as medians, thus improving the exhaustiveness of the results. Our rigorous methodology was based on guidelines for conducting and reporting systematic reviews.

Previous narrative reviews published to date have outlined the potential of S-100 β protein levels for predicting outcome following moderate or severe traumatic brain injury, but none of these used systematic review methodologies or incorporated meta-analyses.^{14 15 17 86-95} The results of our study are consistent with two previous systematic reviews conducted in patients with stroke or cardiac arrest.^{96 97} The first review demonstrated an association between S-100 β protein levels and prognostic features (infarct volume and stroke severity),⁹⁷ while the second review showed that S-100 β protein may be a better outcome predictor than the neuron-specific enolase following cardiac arrest.⁹⁶ Our results are also consistent with a large observational study performed in unselected neurocritically ill patients that found S-100 β was associated with neurological deterioration or complications.⁹⁸

The presence of extracerebral sources of S-100 β protein could potentially lead to an overestimation of the severity of the brain lesion in the early phase following traumatic brain injury associated with multiple injuries.^{16 99-102} Only four studies included in our meta-analysis,^{62 68 70 81} specified not enrolling patients with associated multiple trauma. However, the association between S-100 β protein levels and prognosis was consistent irrespective of other injuries. This result is concordant with the observations that S-100 β protein levels are more specific to the brain than to any other organ. Given that 80-90% of the total S-100 β pool is found in cerebral tissue,⁹³ and that serum levels of S-100 β protein have been correlated with the extent of brain damage in traumatic brain injury on CT scan⁴⁶ and in ischemic stroke patients,¹⁰³ the attributable

levels, and influence of extracerebral S-100 β sources is thus likely to be minimal.¹⁰⁰ One excluded study previously proposed such an approach,¹⁰⁴ but we could not evaluate this hypothesis since no study that included isolated head trauma reported individual patient data. Furthermore, we could not explore potential confounding from severity of extracerebral injuries since data was not reported by outcome groups.

The discriminative capacity of the S-100 β protein in predicting mortality and neurological outcome in moderate and severe traumatic brain injury provides a glimpse at its potential usefulness as part of a decision aid in a shared-decision making process. Indeed, medical teams and relatives of patients faced with level of care decisions are often left with little information on probabilistic expectations regarding the prognosis of these patients. The high specificity observed at thresholds greater than 2.5 $\mu\text{g/L}$ makes the S-100 β protein a candidate variable to include, in combination with other prognostic indicators such as data from the clinical examination, imaging and electrophysiological tests, in a prognostic model that could serve as a decision aid in a shared decision-making process. Such a model could better inform clinical teams and patient's relatives on expected clinically significant outcomes and optimize the provision of health care. On the other hand, the high sensitivity of the S-100 β protein to rule out a clinically significant brain injury could be useful to provide guidance for the decision to perform or not additional diagnostic assessment such as imaging in patients with traumatic brain injury. As part of a decision aid, the S-100 β protein level could serve to rule out significant traumatic brain injury and avoid exposing patients to unnecessary radiations from imaging, allow a better triage and resource utilisation, and thus be a potentially cost-effective measure.

Many questions remain unanswered such as the optimal biochemical method, timing of sampling and prognostic threshold. Different assays and timing of sampling might call for different thresholds. With the current level of evidence, we cannot comment on the optimal parameters for prognostic evaluation. Further research is needed to explore combination of variables known to be associated with clinical outcomes of traumatic brain injuries in order to develop a prognostic model with a high discriminative capacity.

2.7 Conclusion

We observed a significant association between serum levels of S-100 β protein and unfavourable prognosis as defined by mortality, Glasgow outcome scale ≤ 3 and brain death. The optimal discrimination threshold values for S-100 β protein and the optimal sampling time remain uncertain, as important variations between studies were observed. The measure of S-100 β protein levels could potentially play a role as part of a decision aid, in the prognostic evaluation of patients with traumatic brain injury as well as to potentially rule out significant traumatic brain injury. Further efforts should focus on standardising S-100 β testing methods, and further research on identifying optimal threshold values and sampling time for prognosis determination and on combining S-100 β protein levels with other prognostic indicators to improve the accuracy of prognostic models and help guiding level of care decisions in a shared decision-making process.

2.8 References

1. Perel P, Wasserberg J, Ravi RR, Shakur H, Edwards P, Roberts I. Prognosis following head injury: a survey of doctors from developing and developed countries. *J Eval Clin Pract* 2007;13(3):464-65.
2. Turgeon AF, Lauzier F, Burns KE, Meade MO, Scales DC, Zarychanski R, et al. Determination of Neurological Prognosis and Clinical Decision Making in Adult Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Survey of Canadian Intensivists, Neurosurgeons, and Neurologists. *Crit Care Med* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print].
3. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1).
4. Menon DK. Unique challenges in clinical trials in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009;37(1 Suppl):S129-35.
5. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clin* 1996;14(2):435-50.
6. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(3):223-36.
7. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2008;64(4):854-62.
8. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny KI. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320(7250):1631-35.
9. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ* 2011;183(14):1581-8.
10. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24(2):329-37.
11. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6(38):38.
12. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008;336(7641):425-9.
13. Zitnay GA, Zitnay KM, Povlishock JT, Hall ED, Marion DW, Trudel T, et al. Traumatic brain injury research priorities: The conemaugh international brain injury symposium. *Journal of Neurotrauma* 2008;25(10):1135-52.
14. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152(1):1-17.
15. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RSB. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: Diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(2):135-41.
16. Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem* 2008;41(10-11):755-63.
17. Papa L, Robinson G, Oli M, Pineda J, Demery J, Brophy G, et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2(8):937-45.
18. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37(4):417-29.
19. Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi CR, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WST. Human brain S100beta and S100beta mRNA expression increases with age: Pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17(3):359-63.
20. Kuzumi E, Vuylsteke A, Guo X, Menon DK, Shaaban Ali M, Vaughan RS, et al. Serum S100 protein a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(6):936-37.
21. Lara DR, Gama CS, Belmonte-De-Abreu P, Portela LVC, Goncalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: A study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 2001;35(1):11-14.
22. Pelinka LE, Bahrami S, Szalay L, Umar F, Redl H. Hemorrhagic shock induces an S 100 B increase associated with shock severity. *Shock* 2003;19(5):422-26.
23. Stalnacke BM, Tegner Y, Sojka P. Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron-specific enolase in elite players: a pilot study. *Brain Inj* 2004;18(9):899-909.
24. Vos MJ, Postma TJ, Martens F, Uitdehaag BM, Blankenstein MA, Vandertop WP, et al. Serum levels of S-100B protein and neuron-specific enolase in glioma patients: a pilot study. *Anticancer Res* 2004;24(4):2511-4.
25. Mussack T, Klaus V, Ruppert V, Gippner-Steppert C, Biberthaler P, Schiemann U, et al. Rapid measurement of S-100B serum protein levels by Elecsys S100 immunoassay in patients undergoing carotid artery stenting or endarterectomy. *Clin Biochem* 2006;39(4):349-56.

26. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakada Ta, et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009;80(8):870-75.
27. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Moller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. *Headache* 2009;49(2):245-52.
28. Yordan T, Cevik Y, Donderici O, Kavalci C, Yilmaz FM, Yilmaz G, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2009;27(7):838-42.
29. Petzold A, Keir G, Lim D, Smith M, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Res Bull* 2003;61(3):281-85.
30. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: An analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(4):481-85.
31. Wilczynski NL, Haynes RB, Eady A, Haynes B, Marks S, McKibbin A, et al. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: An analytic survey. *BMC Medicine* 2004;2:23.
32. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
33. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1(7905):480-4.
34. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
35. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370(9596):1453-57.
36. Bland JM, Altman DG. The use of transformation when comparing two means. *BMJ* 1996;312(7039):1153.
37. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
38. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-90.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed.)* 2009;339:b2535.
40. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
41. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18(5):911-8.
42. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(12):1161-65.
43. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L. Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;71(Suppl.):117-19.
44. Meissner W, Fritz H, Deufel T, Dohm B, Meier-Hellmann A, Reinhart K. S-100 protein: A marker for severity of head injury? *Crit Care Med* 1998;26(1 Suppl.):83A.
45. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):930-2.
46. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(8):787-91; discussion 91-2.
47. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Anaesth* 1999;13(1):56-59.
48. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999;45(3):477-83.
49. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 1999;47(6):1126-30.
50. Elting JW, De Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, Van Der Naalt J, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000;181(1-2):104-10.
51. Jackson RG, Samra GS, Radcliffe J, Clark GH, Price CP. The early fall in levels of S-100 beta in traumatic brain injury. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 2000;38(11):1165-67.
52. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2001;18(5):491-98.

53. Regner A, Kaufman M, Friedman G, Chemale I. Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport* 2001;12(4):691-4.
54. Chatfield DA, Zemlan FP, Day DJ, Menon DK. Discordant temporal patterns of s100beta and cleaved tau protein elevation after head injury: A pilot study. *Br J Anaesth* 2002;16(5):471-76.
55. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, et al. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30(12):2669-74.
56. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(5):542-6.
57. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj* 2002;16(9):807-16.
58. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, et al. Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology* 2003;60(6):947-51.
59. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *Journal of Neurotrauma* 2004;21(11):1553-61.
60. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Toshiyuki F, et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2004;22(2):102-7.
61. Hu DL, Liu XH, Yu XL, Guo HM, Guo B, Shi Y, et al. Clinical significance of serum S-100B protein in severe cerebral injury. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue* 2004;16(4):221-22.
62. Li N, Shen JK, Zhao WG, Cai Y, Li YF, Zhan SK. S-100B and neuron specific enolase in outcome prediction of severe head injury. *Chin J Traumatol* 2004;7(3):156-8.
63. Ucar T, Baykal A, Akyuz M, Dosemeci L, Toptas B. Comparison of serum and cerebrospinal fluid protein S-100b levels after severe head injury and their prognostic importance. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2004;57(1):95-98.
64. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, Van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004;62(8):1303-10.
65. Sawauchi S, Taya K, Murakami S, Ishii T, Ohtsuka T, Kato N, et al. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury. *Neurological Surgery* 2005;33(11):1073-80.
66. Da Rocha AB, Schneider RF, De Freitas GR, Andre C, Grivicich I, Zanoni C, et al. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 2006;44(10):1234-42.
67. Wang XH, Zhang XD. Evaluating the prognosis and degree of brain injury by combined S-100 protein and neuron specific enolase determination. *Neural Regeneration Research* 2006;1(7):649-52.
68. Ghorri KA, Harmon DC, Elashaal A, Butler M, Walsh F, O'Sullivan MG, et al. Effect of midazolam versus propofol sedation on markers of neurological injury and outcome after isolated severe head injury: a pilot study. *Crit Care Resusc* 2007;9(2):166-71.
69. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatisis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2007;33(2):255-60.
70. Lavicka P, Pikner R, Kormunda S, Topolcan O, Bosman R, Chytra I, et al. Importance of the S100B protein assessment in patients with isolated brain injury. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2007;70(5):521-26.
71. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150(3):221-7; discussion 27.
72. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Crnko NT, Shek PN, et al. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *Journal of Neurotrauma* 2009;26(8):1227-40.
73. Olivecrona M, Rodling-Wahlstrom M, Naredi S, Koskinen LOD. S-100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(11):1241-47.
74. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation* 2009;80(3):341-45.
75. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point *Resuscitation* 2009;80(3):341-45 (Pilot study).
76. Murillo-Cabezas F, Munoz-Sanchez MA, Rincon-Ferrari MD, Martin-Rodriguez JF, Amaya-Villar R, Garcia-Gomez S, et al. The prognostic value of the temporal course of S100beta protein in post-acute severe brain injury: A prospective and observational study. *Brain Inj* 2010;24(4):609-19.
77. Vos, Jacobs, Andriessen, Lamers, Borm, Beems, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology* 2010;75(20):1786-93.

78. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler U. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand* 2010;121(3):178-85.
79. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Perón CS, Krebs CL, Oppitz PP, et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011;68:1624-31.
80. Gonzalez-Mao MC, Reparaz-Andrade A, Del Campo-Perez V, Alvarez-Garcia E, Vara-Perez C, Andrade-Olivie MA. Model predicting survival/exitus after traumatic brain injury: biomarker S100B 24h. *Clin Lab* 2011;57(7-8):587-97.
81. Stein DM, Lindell AL, Murdock KR, Kufera JA, Menaker J, Bochicchio GV, et al. Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2012;29(6):1140-9.
82. Higgins JP, White IR, Anzures-Cabrera J. Meta-analysis of skewed data: combining results reported on log-transformed or raw scales. *Stat Med* 2008;27(29):6072-92.
83. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. Ratio of geometric means to analyze continuous outcomes in meta-analysis: comparison to mean differences and ratio of arithmetic means using empiric data and simulation. *Stat Med* 2012;31(17):1857-86.
84. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):409-24.
85. Lange RT, Brubacher JR, Iverson GL, Procyshyn RM, Mitrovic S. Differential effects of alcohol intoxication on S100B levels following traumatic brain injury. *J Trauma* 2010;68(5):1065-71.
86. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003;21(3-4):159-69.
87. Pelinka LE. Serum markers of severe traumatic brain injury: Are they useful? *Indian J Crit Care Med* 2004;8(3):190-93.
88. Lomas JP, Dunning J. Best evidence topic report. S-100b protein levels as a predictor for long-term disability after head injury. *Emerg Med J* 2005;22(12):889-91.
89. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21(4):315-33.
90. Kleindienst A, Bullock MR. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2006;23(8):1185-200.
91. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici MG. Protein S-100B: A prognostic marker for cerebral damage. *Curr Med Chem* 2006;13(25):3053-60.
92. Townend W, Ingebrigtsen T. Head injury outcome prediction: a role for protein S-100B? *Injury* 2006;37(12):1098-108.
93. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: The CRP of the brain? *Journal of Neuroscience Research* 2007;85(7):1373-80.
94. Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* 2008;12(6):345-58.
95. Yuan XS, Bian XX. S100B protein and its clinical effect on craniocerebral injury. *Chin J Traumatol* 2008;11(1):54-7.
96. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Critical Care (London, England)* 2009;13(4):R121.
97. Nash DL, Belloio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care* 2008;8(2):301-07.
98. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res* 2004;26(4):440-5.
99. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1512-17.
100. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemela O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2004;56(6):1229-34; discussion 34.
101. Unden J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2005;58(1):59-61.
102. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* 2006;26(1):20-4.
103. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(1):47-54.
104. Pelinka LE, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock* 2003;19(3):195-200.

Table 1. Characteristics of included studies (S-100B protein)

Studies	N	Inclusion criteria	Age (years)	Sex (F/M)	Severity scales	Assay	Main outcome
Persson et al.[41]	4	NR	NR	NR	NR	Custom	GOS at hospital discharge 1-3 unfavorable 4-5 favorable
McKeating et al. [43]	21	TBI admitted to ICU	Median (range) = 35 (17 to 69)	4/17	Median (Range) GCS = 6 (3 to 13) ISS = 25 (9 to 38)	RIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Meissner et al. [44]	20	NR	NR	NR	NR	NR	Mortality
Raabe et al. [45]	15	GCS ≤ 8 Retrograde jugular venous catheter inserted	Median(range) = 39 (17 to 61)	5/10	Median (Range) GCS = 5 (3 to 8) APACHE II = 15 (14 to 17)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Raabe et al. [46]	44	Severe head injury	Median (range) = 41 (16 to 83)	11/33	Median (Range) GCS = 5 (3 to 8)	RIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Raabe et al. [47]	82	GCS ≤ 8 post-resuscitation Admitted neurosurgical ICU	Median (range) = 38 (16 to 85)	16/66	NR	RIA and LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Raabe et al. [48]	84	GCS ≤ 8 post-resuscitation Closed TBI	Median (range) = 39 (16 to 85)	17/67	15 (18%) with extracranial injuries	RIA and LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at 6 months
Elting et al. [50]	10	No epidural haematoma requiring surgery No previous head injury, stroke or CNS infection within the last 3 months	Mean (SD) = 43 (21)	4/6	Mean (SD) GCS = 10,3 (4,3) Range = 3 to 13	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Jackson et al. [51]	30	History suggestive of severe TBI	NR	20/10	NR	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at hospital discharge and at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Pleines et al. [52]	13	GCS ≤ 8 admission Isolated TBI	Mean (range) = 36 (16 to 67)	NR	NR	ELISA, DiaSorin Diagnostica®	GOS between 3 and 6 months
Regner et al. [53]	15	Clinical condition equivalent to a GCS ≤ 8 at admission, 12 and 48 h Signs of intracranial lesions on CT Admitted to trauma ICU	Mean (range) = 33 (18 to 50)	2/13	Mean GCS = 5	RIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at ICU discharge
Chatfield et al. [54]	20	TBI who required admission into the neurosciences ICU	Mean (SD) = 29 (15) Range = 16 to 60	NR	Median (Range) GCS = 6 (3 to 9) APACHE II = 14 (7 to 19) ISS = 25 (9 to 50)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Mussack et al. [55]	20	GCS ≤ 8 admission Isolated TBI No traumatic circulatory arrest Surviving at least 12 h after admission	Mean (95%CI) = 45 (24.1 to 81.9)	4/16	NR	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 12 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Townend et al. [56]	5	TBI and presentation to the ED within 6 h after injury	Mean (range) = 47.4 (18 to 94)	50/93	130 with GCS = 15 5 with GCS ≤ 8	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOSE at 1 month
Woertgen et al. [42, 49, 57]	54	GCS ≤ 8 Admitted between 1 to 6 h after injury	Mean (range) = 34,5 (16 to 79)	15/42	NR	RIA, DiaSorin	Mortality and GOS at 12 months

		No spinal cord injury No history of neurological disease No resuscitation or shock				Diagnostica®	1-3 unfavorable 4-5 favorable
Dimopoulou et al. [58]	47	GCS ≤ 8 Admitted to ICU No brain death at admission	Median (range) = 34 (17 to 75)	6/41	Median (Range) GCS = 6 (3 to 8)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Brain death at 6 days
Pelinka et al. [59]	92	TBI with or without MT verified by CT < 12 h after admission Transferred to ICU	Median (IQR) = 39 (28 to 55)	25/67	Median (IQR) GCS = 6 (3 to 8) ISS = 25 (18 to 34)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality and GOS at 3 months
Hayakata et al. [60]	23	GCS ≤ 8 > 9 years of age No severe life-threatening injury to vital organs other than the brain	Mean (range) = 40 (14 to 68)	6/17	NR	RIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Hu et al. [61]	66	GCS ≤ 8	Mean (range) = 37,5 (16 to 75)	14/52	Mean (Range) GCS = 5 (3 to 8)	ELISA, Roche Diagnostica®	Mortality at 6 months
Li et al. [62]	40	GCS ≤ 8 No severe systemic injury No heart or renal failure No severe CNS infection	NR	NR	NR	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Ucar et al. [63]	48	GCS ≤ 8 admitted to ED soon after TBI	NR	15/33	NR	RIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 6 to 9 months after hospital discharge 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Vos et al. [64]	84	GCS ≤ 8 post-resuscitation admitted within 36 h after injury Closed head injury Blood sample taken Informed consent Possibility of long term follow-up	Median (range) = 32 (15 to 81)	24/61	Median (Range) GCS = 4 (3 to 8) ISS = 29 (9 to 75)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at 6 months
Sawauchi et al. [65]	41	Consecutive TBI	NR	NR	GCS > 8 = 30 ≤ 9 = 11	NR	GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
daRocha et al. [66]	23	GCS ≤ 8 at emergency admission 18-65 years of age No history of neurological or psychiatric disorder Transferred the ICU ≤ 24 h after TBI Male	Median (range) = 34 (19 to 64)	0/23	Mean (SD) GCS = 6,0 (2,5) APACHE II = 16,9 (6,2)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at ICU discharge
Wang et al. [67]	34	Admitted to Department of Neurosurgery < 24 h after injury	Range = 15 to 73	15/19	NR	ECLIA	GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Ghori et al. [68]	28	GCS ≤ 8 18-65 years of age Isolated head injury Requirement for mechanical ventilation No previous organic brain disease or brain surgery or spinal cord injury No renal or hepatic failure Body mass index ≤ 32 kg/m ² No pregnancy No substance abuse at ICU admission	NR	1/27	Median (Range) GCS : Midazolam = 4,73 (3 to 7) Propofol = 5,07 (3 to 7)	RIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Korfias et al. [69]	102	GCS ≤ 8 at admission > 14 years of age Admitted to neurological ICU	Median (range) = 35 (16 to 86)	21/81	GCS 3-4 = 36 5-6 = 24 7-8 = 42	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at 1 month
Lavicka et al.	98	Isolated TBI admitted	NR	NR	GCS	LIA,	GOS at hospital discharge

[70]						DiaSorin Diagnostica®	1-3 unfavorable 4-5 favorable
Nylen et al. [71]	59	GCS ≤ 8 admitted to neurosurgical ICU Therapeutic indication for monitoring ICP Therapeutic indication for ventilator treatment Start of sampling on day 2 at the latest No life-threatening trauma to other organs	Median (range) = 37 (8 to 81)	15/44	NR	ELISA, Fujirebio Diagnostica®	GOS at 12 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Baker et al. [72]	64	GCS ≤ 8 Coma or loss of consciousness due to isolated blunt TBI	Mean (range) = 41,4 (18.3 to 87.9)	23/41	Mean (SD) GCS = 5.7 (2.7)	ELISA, Nexus DX™	Mortality and GOS at hospital discharge (or 30 days) 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Olivecrona et al. [73]	48	GCS ≤ 8 15-70 years of age First recorded CPP > 10 mmHg Arrival < 24 h after TBI	Median (range) = 31 (15 to 63)	17/31	Median (Range) ISS = 29 (9 to 50) APACHE II = 21 (12 to 32)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality and GOS at 3 and 12 months 1 deceased 2-3 unfavorable 4-5 favorable
Rainey et al. [74]	100	GCS ≤ 8 > 15 years of age Admitted to ICU < 24 h after TBI	Median (range)= 31 (16 to 86)	19/81	Median (Range) ISS = 25 (9 to 50) MT = 47 %	ELISA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality and GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Rainey - pilot study [75]	9	GCS ≤ 8	NR	NR	NR	ELISA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality
Murillo-Cabezas et al. [76]	87	GCS ≤ 8 > 14 years of age Serum sampling ≤ 24 hours after TBI Haemodynamically stable	Median (range) = 30 (15.0 to 76.0)	14/73	GCS at admission 3-4: 20 5-6: 23 7-8: 44	ECLIA, Elecsys®	Mortality and GOS at 12 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Vos et al. [77]	79	GCS ≤ 13 Age > 17 years Hospital admission ≤ 24 hours after TBI	Median (range) = 47.0 (18.0 to 91.0)	22/57	Median (Range) GCS = 3 (3 to 12)	LIA, IntraOperative platform, Future Diagnostica®	Mortality and GOSE at 6 months 1 deceased 1-4 unfavorable 5-8 favorable
Weismann et al. [78]	60	Admitted < 24 h after TBI No known neurological disease No spinal cord injury	Mean (SD) = 44 (21)	15/45	Mean (SD) GCS = 8 (4)	NR	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Böhmer et al. [79]	20	GCS ≤ 8 with abnormal CT scan on admission	Mean (SD) = 29 (13)	2/18	NR	ELISA, DiaSorin Diagnostica®	Brain death
Gonzalez-Mao et al. [80]	149	Admission within 6h of injury Main diagnosis of TBI Evaluation of a history of psychiatric and neurological disease Completion of a CT scan within 24h of the lesion	Mean (95%CI) = 42.85 (39.5 to 46.1) Range = 15 to 84	30/119	Mean GCS = 9.3 GCS <9: 77 9-13: 32 14-15: 40	LIA, DiaSorin Diagnostica®	Mortality at hospital discharge
Stein et al. [81]	24	Age > 17 years Admission within the first 6 h after injury GCS score < 9 on admission Placement of a clinically indicated ICP monitor	Mean (SD) = 30.7 (12.3) Range = 19 to 64	3/21	Mean admission (SD) GCS = 5.8 (3.4)	ELISA, Biovendor Candor	GOSE at 3 months, 6 months and 1 year 1-4 unfavorable 5-8 favorable

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; CNS: central nervous system; CT: computed tomography; ED: emergency department; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay; F: female; GCS: Glasgow coma scale; GOS: Glasgow outcome scale; GOSe: extended Glasgow outcome scale; ICP: intracranial pressure; ICU: intensive care unit; IQR: inter quartile range; ISS: injury severity score; LIA: luminescence immunoassay; M: male; MT: multiple trauma; NR: not reported; RIA: radioimmunoassay; SD: standard deviation; TBI: traumatic brain injury.

Table 2. Methodological quality of included studies according to the STROBE criteria (S-100B protein)

Studies	Intro			Methods									Results					Discussion					
	Title / abstract	Background	Objectives	Study design	Setting	Participants	Variables	Data sources	Bias	Study size	Quantitative variables	Statistical methods	Participants	Descriptive data	Outcome data	Main results	Other analysis	Key results	Limitations	Interpretation	Generalisability	Funding	
Persson et al. [41]	■	■	■					■										■			■		
Woertgen et al. [42]	■	■	■	■							■	■			■	■	■	■				■	
Mckeating et al. [43]	■	■	■	■			■				■	■				■	■	■					
Meissner et al. [44]	■		■				■	■							■	■		■					
Raabe et al. [45]	■	■	■	■			■	■	■		■	■			■	■	■	■					
Raabe et al. [46]	■	■	■					■	■		■	■			■	■	■	■		■	■		
Raabe et al. [47]	■	■	■	■	■			■	■		■	■			■	■		■			■	■	
Raabe et al. [48]	■	■	■	■			■	■	■		■	■			■	■	■	■			■	■	
Woertgen et al. [49]	■	■	■	■							■	■			■	■	■	■				■	
Elting et al. [50]	■	■	■					■				■			■		■	■					
Jackson et al. [51]	■		■	■					■			■				■		■			■	■	
Pleines et al. [52]	■	■	■	■				■				■			■	■	■	■				■	■
Regner et al. [53]	■	■	■	■		■					■			■	■		■						■
Chatfield et al. [54]	■	■	■	■							■			■	■	■	■	■				■	■
Mussack et al. [55]	■	■	■	■	■	■	■	■				■			■		■	■		■	■		
Townend et al. [56]	■	■	■	■			■		■		■	■				■	■	■	■	■	■	■	■
Woertgen et al. [57]	■	■	■	■							■	■			■	■	■	■				■	
Dimopoulou et al. [58]	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■					
Pelinka et al. [59]	■	■	■	■			■	■	■		■	■				■	■	■	■	■		■	■
Hayakata et al. [60]	■	■	■	■	■	■		■		■		■	■	■			■	■	■		■		
Hu et al. [61]	■	■	■	■							■	■		■	■	■	■	■					
Li et al. [62]	■	■	■								■	■				■		■					
Ucar et al. [63]	■	■		■			■	■	■		■	■			■			■					
Vos et al. [64]	■	■	■	■	■		■	■	■					■		■	■	■				■	
Sawauchi et al. [65]	■	■	■	■						■	■	■		■	■	■	■	■				■	
daRocha et al. [66]	■	■	■	■			■				■	■		■	■	■	■	■			■	■	
Wang et al. [67]	■		■	■				■			■	■				■	■				■		
Ghori et al. [68]	■	■	■	■		■	■	■	■		■	■		■			■	■	■	■			■

Korfias et al. [69]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Lavicka et al. [70]	■	■	■	■	■	■	■	■				■		■	■	■		■	■	■		
Nylen et al. [71]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■		■		■	■	■	■	■	■
Baker et al. [72]	■	■	■	■	■	■		■	■		■	■		■	■		■	■	■	■	■	■
Olivecrona et al. [73]	■	■	■	■	■		■	■	■		■	■			■	■	■	■			■	■
Rainey et al. [74]	■	■	■	■			■	■			■	■			■	■	■	■	■	■	■	
Rainey - pilot study [75]																						
Murillo-Cabezas et al. [76]	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Vos et al. [77]	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weismann et al. [78]	■	■	■	■			■				■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	
Böhmer et al. [79]	■	■	■	■	■						■			■		■	■		■		■	
Gonzalez-Mao et al.[80]	■	■	■	■	■		■		■		■	■			■		■	■		■	■	■
Stein et al. [81]	■	■	■	■	■	■	■	■			■	■			■	■	■		■	■	■	■

* Reported items marked

Table 3. Sensitivity analyses for mortality (S-100 β protein)

	Studies, n	GMR (95% CI)	I²
Evaluation time			
ICU	1	2.83 (1.38 to 5.81)	-
Hospital	1	3.82 (2.39 to 6.05)	-
1 month	1	2.01 (1.20 to 3.35)	-
3 months	4	2.64 (1.97 to 3.49)	0%
6 months	3	2.25 (1.63 to 3.13)	0%
12 months	2	2.46 (0.79 to 7.77)	94%
Sampling time			
<12h	9	2.59 (1.92 to 3.49)	68%
<24h	16	2.75 (2.27 to 3.29)	56%
48h	4	4.10 (3.03 to 5.47)	28%
72h	4	3.03 (2.36 to 3.86)	0%
Sample type			
Arterial	2	2.44 (1.73 to 3.46)	0%
Venous	10	2.59 (1.95 to 3.42)	64%
Biochemical method			
RIA	2	3.94 (2.53 to 6.05)	11%
LIA	7	2.61 (2.12 to 3.22)	0%
ELISA	2	2.44 (1.73 to 3.46)	0%
ECLIA	1	1.39 (1.03 to 1.90)	-
Other	0	-	-
Minimal TBI severity			
Mild	2	3.49 (2.41 to 5.10)	-
Moderate	1	2.08 (1.34 to 3.22)	-
Severe	9	2.46 (1.84 to 3.25)	60%
Isolated TBI			
Isolated	0	-	-
Multiple trauma or unspecified	12	2.53 (2.01 to 3.19)	56%
Blinding			
Blinded	6	2.03 (1.57 to 2.66)	39%
Unspecified	6	3.16 (2.53 to 3.94)	4%

CI: confidence intervals; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; GMR: geometric mean ratio; ICU: intensive care unit; LIA: enzyme-linked immunoluminometric assay; RIA: immunoradiometric assay; TBI: traumatic brain injury.

Table 4. Sensitivity analyses for GOS \leq 3 (S-100 β protein)

	Studies, n	GMR (95% CI)	I²
Evaluation time			
3 months	5	2.92 (1.41 to 6.06)	89%
6 months	10	2.53 (2.00 to 3.19)	48%
12 months	3	2.74 (1.01 to 7.44)	90%
Sampling time			
<12h	14	2.52 (1.89 to 3.36)	81%
<24h	24	2.65 (2.16 to 3.26)	78%
48h	5	2.37 (1.51 to 3.73)	67%
72h	7	2.68 (1.58 to 4.56)	82%
Sample type			
Arterial	4	2.99 (2.09 to 4.30)	54%
Venous	13	2.43 (1.73 to 3.40)	82%
Biochemical method			
RIA	5	2.20 (1.45 to 3.32)	61%
LIA	7	2.42 (1.72 to 3.40)	67%
ELISA	2	3.10 (1.99 to 4.81)	11%
ECLIA	2	1.60 (0.76 to 3.35)	64%
Other	2	6.64 (1.54 to 28.71)	93%
Minimal TBI severity			
Mild	4	4.29 (2.24 to 8.24)	84%
Moderate	1	2.13 (1.50 to 3.02)	-
Severe	13	2.27 (1.68 to 3.06)	74%
Isolated TBI			
Isolated	4	2.41 (1.67 to 3.48)	43%
Multiple trauma or unspecified	14	2.68 (1.92 to 3.73)	83%
Blinding			
Blinded	10	1.83 (1.41 to 2.37)	50%
Unspecified	8	3.56 (2.57 to 4.92)	73%

CI: confidence intervals; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; GMR: geometric mean ratio; ICU: intensive care unit; LIA: enzyme-linked immunoluminometric assay; RIA: immunoradiometric assay; TBI: traumatic brain injury.

Table 5. Summary of Evidence for mortality and poor neurological outcomes

Outcome	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Summary
			Relative effect, GMR (95% confidence intervals)
Mortality	770 (12)	MODERATE	2.55 (2.02 to 3.21)
GOS \leq 3	933 (18)	MODERATE	2.62 (2.01 to 3.42)

GMR: geometric mean ratio

Figure 1. Flow Diagram of studies (S-100 β protein)

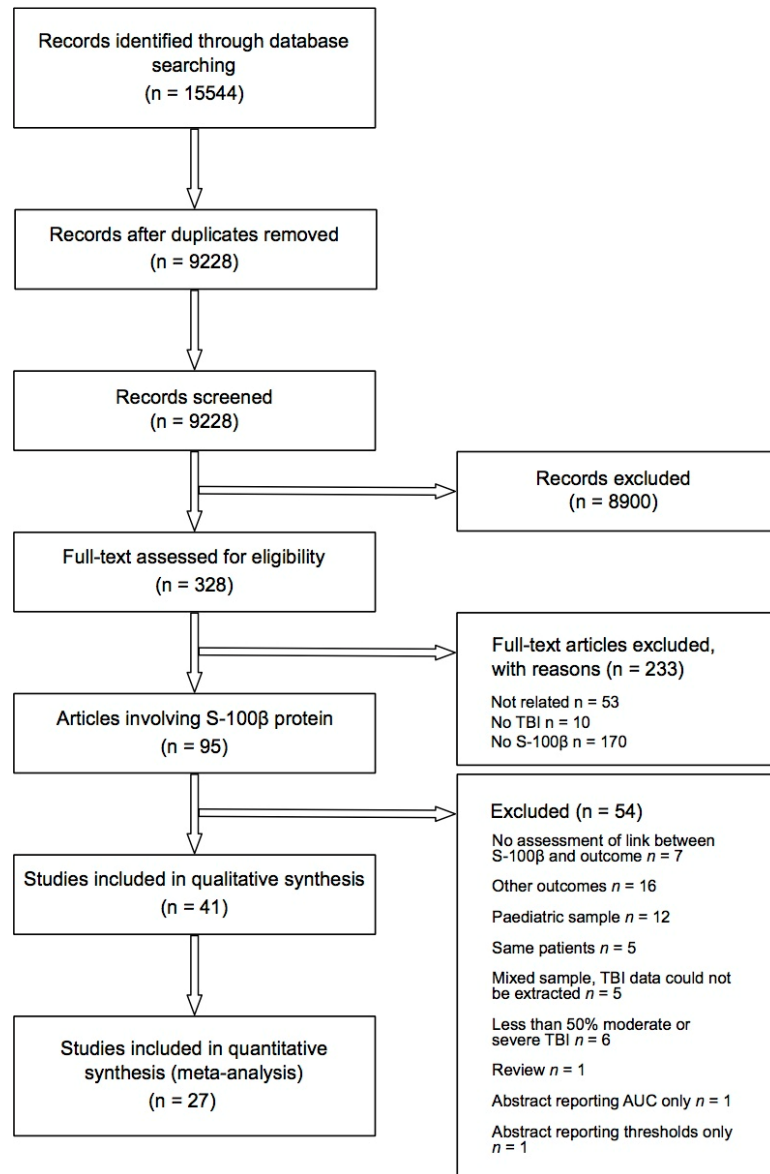


Figure 2. Risk of bias and applicability concerns of included studies (S-100 β protein)

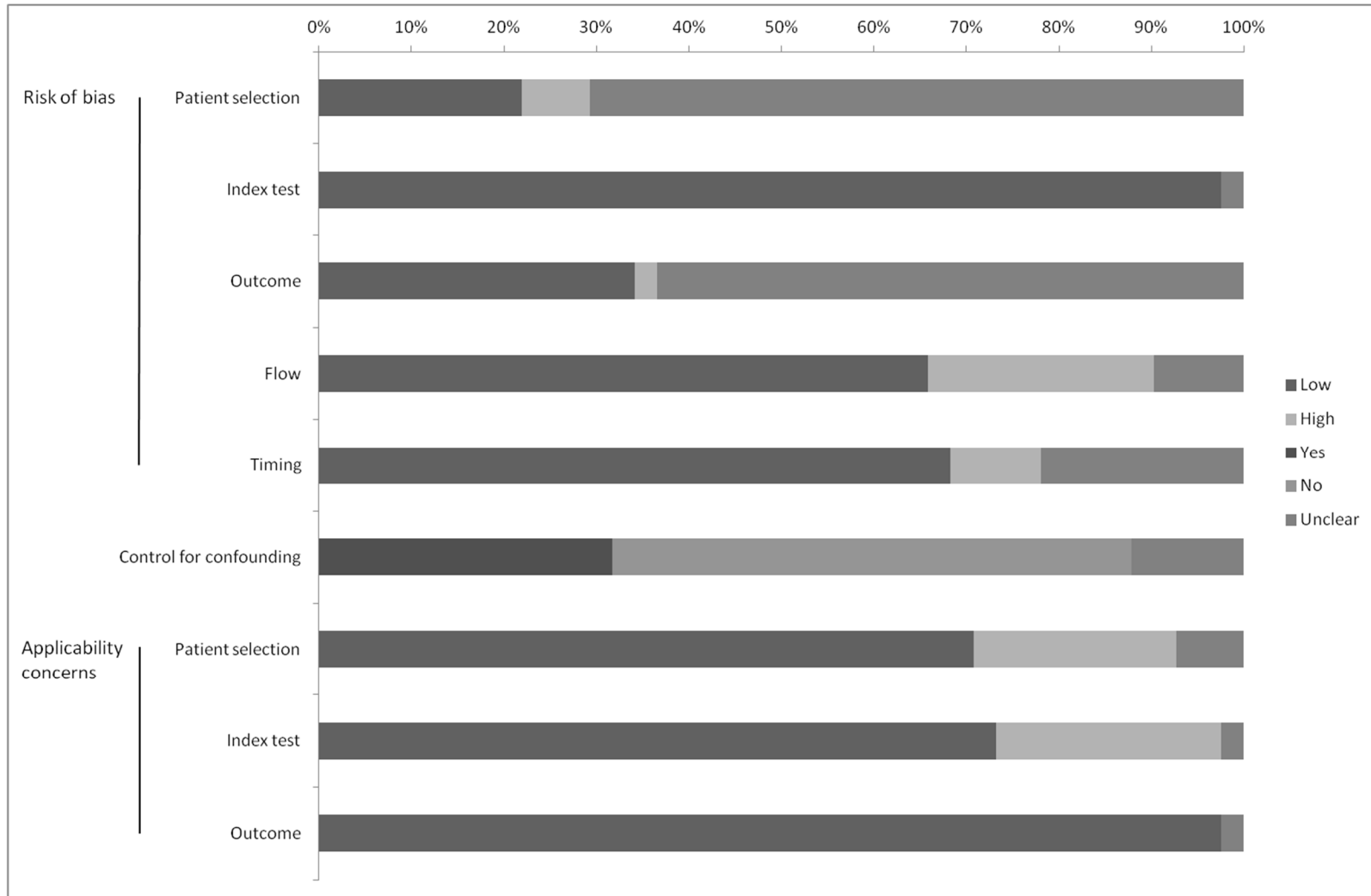


Figure 3. Association of S-100 β protein serum levels with mortality

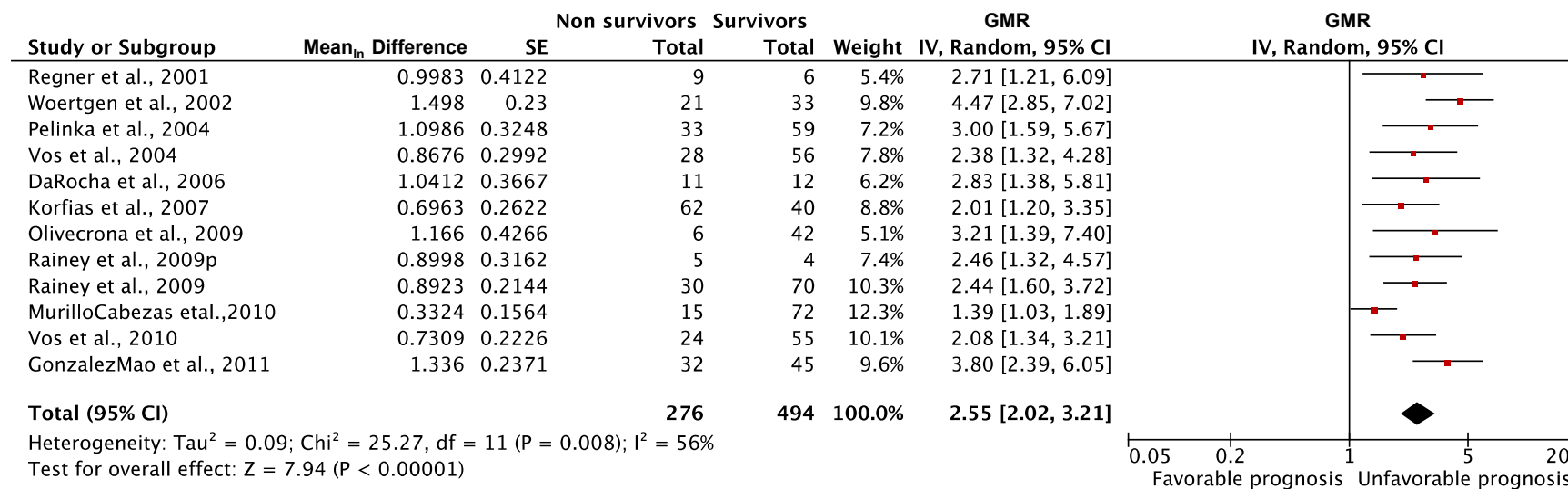


Figure 4. Association of S-100 β protein serum levels with GOS \leq 3

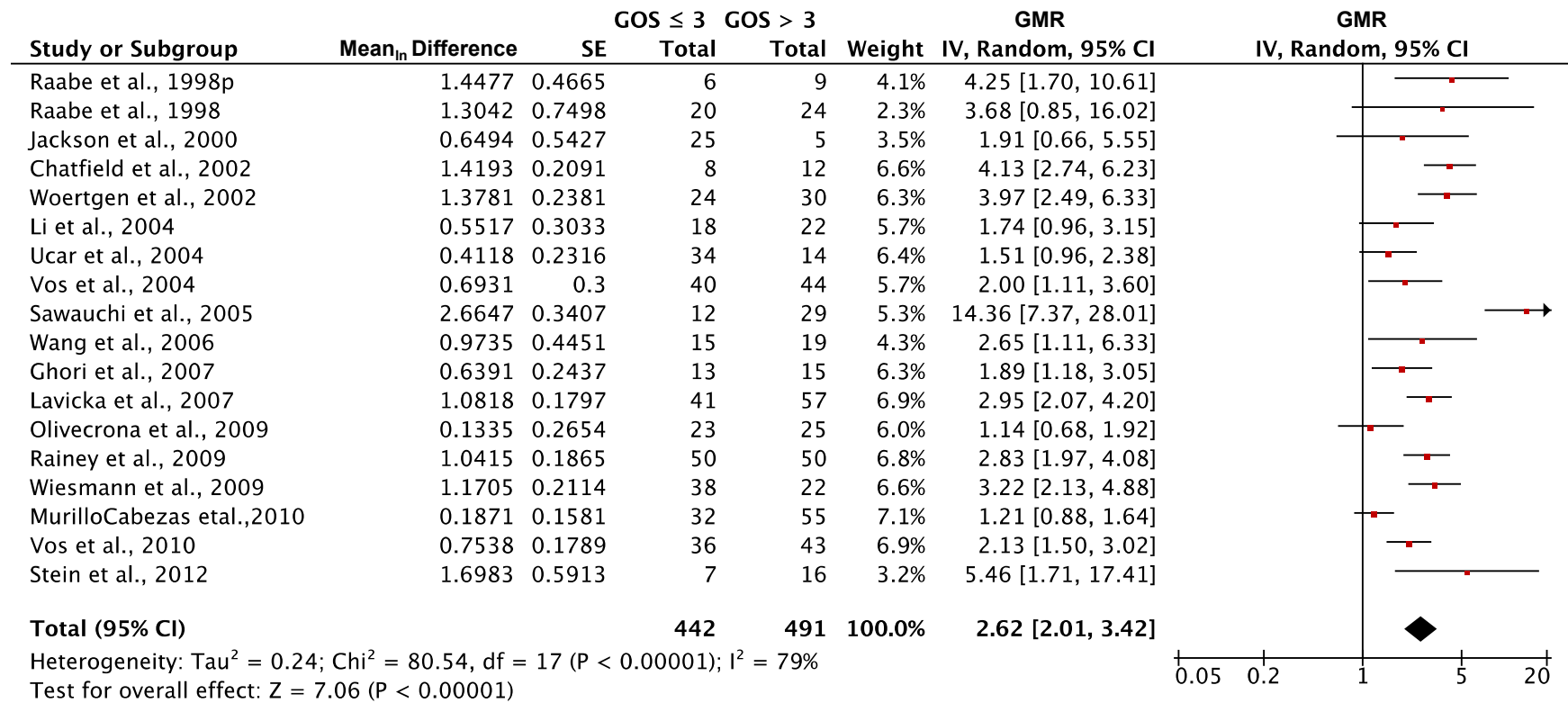
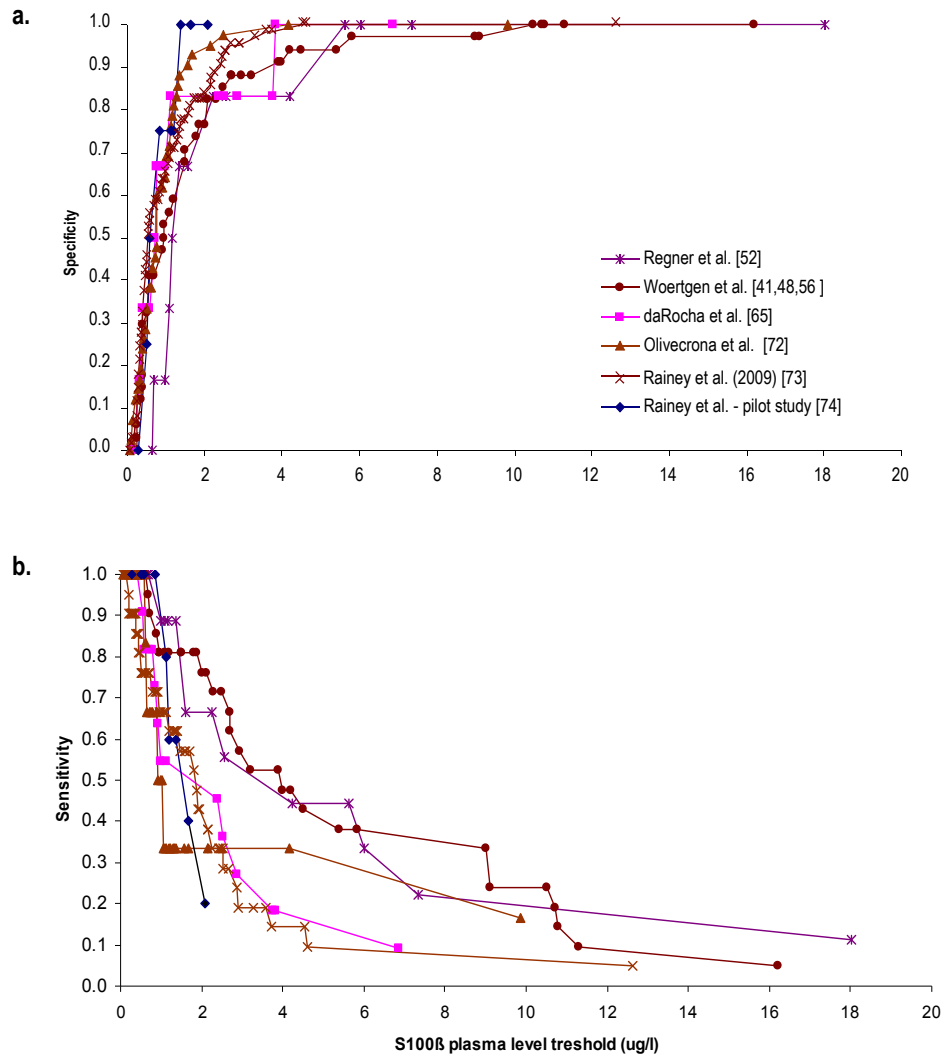


Figure 5. Specificity (a) and sensitivity (b) to predict mortality according to S-100 β protein serum levels ($\mu\text{g/l}$)



3. CHAPITRE 3

PREDICTIVE VALUE OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE FOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: SYSTEMATIC REVIEW AND META- ANALYSIS

Eric Mercier, Amélie Boutin, Francois Lauzier, Dean A. Fergusson, Jean-François Simard, Ryan Zarychanski, Lynne Moore, Lauralyn A. McIntyre, Patrick Archambault, François Lamontagne, France Légaré, Edward Randell, Linda Nadeau, François Rousseau, Alexis F. Turgeon.

Article en processus de soumission

2^e prix au concours de recherche de l'Association des médecins d'urgence du Québec (AMUQ)
La Malbaie, Québec, Novembre 2012

Projet présenté au
Symposium international en soins intensifs et en médecine d'urgence (ISICEM)
Bruxelles, Belgique, Mars 2012

3.1 Résumé

Objectif : L'objectif principal de cette étude est de déterminer la valeur pronostique de l'énolase neuronale spécifique (NSE) après un TCC modéré ou grave.

Méthodes : Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été effectuées.

Résultats : À partir de notre stratégie de recherche, 3423 citations uniques ont été trouvées desquelles 26 études ont finalement été incluses (n=910). Nous avons observé une association positive statistiquement significative entre une concentration sérique élevée de NSE et une issue clinique défavorable soit, la mortalité (6 études (n=246): différence de moyennes 22,35 µg/L; 95 % Intervalle de confiance (IC) 11,77 à 32,94; $I^2 = 81\%$) ou un score du *Glasgow outcome scale* (GOS) ≤ 3 [10 études (n=376): différence de moyennes 17,69 µg/L; 95 % IC 12,14 à 23,24; $I^2 = 64\%$].

Conclusions : La concentration sérique de la NSE est plus élevée chez les patients ayant une issue clinique défavorable après un TCC modéré ou grave. La concentration sérique de la NSE est donc un facteur pronostique prometteur.

3.2 Abstract

Objectives: The clinical prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) as a prognostic biomarker following moderate or severe traumatic brain injury remains unclear. We sought to determine the association between NSE and clinical outcomes and NSE prognostic value following a moderate or severe traumatic brain injury.

Data sources: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library and Biosis, references lists of eligible articles, previous narrative reviews and conference proceedings.

Study selection: Cohort studies, cross-sectional and randomized controlled trials evaluating the prognostic value of NSE to predict mortality or Glasgow outcome scale (GOS) score in patients with moderate or severe traumatic brain injury.

Data extraction and analysis: Two reviewers independently collected study-level data using a standardized extraction form. We analyzed pooled mean differences using random effect models. The risk of bias was assessed using a customized QUADAS-2 tool. Subgroup and sensitivity analyses were performed to investigate heterogeneity based on *a priori* hypotheses.

Data synthesis: Our search strategy yielded 3423 citations from which 26 studies (910 participants) met our eligibility criteria. Twenty-two studies reported the GOS and 11 studies reported mortality. We observed a significant positive association between NSE serum levels and mortality [6 studies, n = 246 participants: mean difference 22.35 µg/L; 95% confidence interval (CI) 11.77 to 32.94; I² = 81%] and a GOS ≤ 3 [10 studies, n = 376: mean difference 17.69 µg/L; 95%CI 12.14 to 23.24; I² = 64%]. Determination of a clinical threshold value for unfavorable prognosis was not possible given the lack of individual patient data.

Conclusions: In patients with moderate or severe traumatic brain injury, increased NSE serum levels are associated with unfavorable outcomes and may have important prognostic potential within this population. The optimal NSE threshold values to predict unfavorable prognosis remains unknown and clinical decision-making is currently not recommended until additional studies are made available.

3.3 Introduction

Traumatic brain injury is the leading cause of death and disability in young adults [1, 2]. An important proportion of survivors from severe traumatic brain injury will experience a long-term or lifelong related disability of physical, cognitive or behavioural origin [3, 4]. Quality of life, of both the patient and his family, can be significantly impaired [5]. Early determination of prognosis is thus crucial for patients and clinicians [6]. However, despite the availability of clinical, radiological and electrophysiological indicators associated with prognosis following traumatic brain injury [7-9], current prognostic indicators and models are of a limited utility [10, 11].

Most deaths following traumatic brain injury will occur after a decision to withdraw life-sustaining therapies. These decisions are known to be variable across centers and the process through which they are taken is not well understood [5, 12]. A broader multimodal scope is essential to better understand and accurately predict short, mid and long-term outcomes in patients with moderate and severe traumatic brain injury and assist with decision-making in the context of withdrawal of life sustaining therapies.

The identification of tissue biomarkers as prognostic markers in patients with severe TBI has is of significant clinical interest [11-14] and has been identified as a research priority [15]. Neuron-specific enolase (NSE), an isoenzyme of the glycolytic enzyme enolase found in central and peripheral neurons [16], is one of the most studied biomarkers [13]. Recently, it has been suggested as a neurologic prognostic indicator following cardiac arrest [17], however, its association with short, mid and long-term prognosis is unclear in the TBI population and is not part of standard practice [13]. Thus, we performed a systematic review and a meta-analysis to evaluate the association between NSE and clinical outcomes, and its prognostic value following moderate or severe traumatic brain injury.

3.4 Materials and methods

We developed a protocol according to the guidance provided by the Cochrane Collaboration recommendations [18] and reported results according to the “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) statement [19].

3.4.1 Search strategy

We searched the published literature using MEDLINE, Embase, The Cochrane Library and Biosis (from their inception to July 2013). We used validated combinations of terms for prognostic studies providing optimal sensitivity for both MEDLINE and Embase [20, 21]. To maximize sensitivity, broad text and Medical Subject Headings (MeSH) or Emtree terms for traumatic brain injury and biomarkers were used. No language restriction was applied. Non-English studies were translated as required. The full search strategy for MEDLINE is available in Appendix 1. Search strategies used for the other databases were adapted from our MEDLINE search strategy. We reviewed reference lists from included articles, pertinent previous narrative reviews and searched conference proceedings from relevant meetings (Appendix 2).

3.4.2 Study selection

Citations from the literature searches were combined, and duplicates were excluded using EndNote version X6 (Thomson Reuters, 2011). Two reviewers (EM, JFS, MS, OL or AB) identified the eligible studies after independently evaluating all citations. Disagreements were resolved by a third reviewer (AFT).

We included retrospective or prospective cohort studies and randomized controlled trials that presented data on the concentration of NSE sampled in the acute phase of care, that is care for a severe episodic or brief illness including both intensive or emergency care, following moderate (GCS 9-12) or severe (GCS \leq 8) traumatic brain injury. Our primary outcomes were mortality (last reported) and either the Glasgow

outcome scale (GOS) [22] or the Glasgow outcome scale extended (GOSe). Studies presenting one or more quantitative level of NSE in the serum or cerebrospinal fluid along with one of the follow-up outcome measures following intensive care unit (ICU) discharge were eligible. We excluded studies in which more than half of the study population were children (less than 18 years of age) as the reference values for cerebrospinal fluid levels of NSE vary in this population[23]. Studies with less than 80 % of patients suffering from moderate or severe traumatic brain injury were also excluded, unless data related specifically to moderate or severe traumatic brain injury patients could be extracted.

3.4.3 Data abstraction

Using a standardized abstraction form, two reviewers (EM, JFS, MS, OL or AB) independently extracted data including study characteristics (country, number of centers involved, years of completion and publication, language), patient characteristics (age, gender, systemic injuries, pupil reaction, hypotension, hypoxemia, intracranial pressure measures), details of the traumatic brain injury (closed or penetrating, type of intracranial lesions, mechanism of injury, cerebral computed tomography [CT] scan results), treatments and interventions (neurosurgery, mechanical ventilation duration and type, ICU and/or hospital length of stay), the laboratory aspects of the NSE testing (type of assay used, time-period of sampling, sample type) and outcome evaluation (outcome definition, outcome evaluator and time-period of outcome evaluation). If two articles reported data on the same patient population, the article with the largest sample was included unless discriminatory individual patient data were available. The furthest outcome assessment was retained when repeated outcomes measurements were reported. We defined an unfavorable neurological outcome as mortality, GOS \leq 3 or GOSe \leq 4. In our analyses, GOS \leq 3 and GOSe \leq 4 were considered comparable unfavorable outcomes.

3.4.4 Assessment of the risk of bias

We developed a risk of bias assessment tool for prognostic studies based on QUADAS-2 [24] (Appendix 3). This assessment tool has been used in a previous systematic review and meta-analysis [25].

3.4.5 Statistical analysis

As NSE serum values follow a normal distribution [26], mean differences with 95% confidence intervals were used to evaluate the association. Uncertainty with regards to whether a study presented standard deviations or standard errors was resolved by classifying those measures according to the amplitude of the measure of central tendency in relation with the sample size and after comparison with other reported measures of variation. If uncertainty persisted, then to prevent an incorrect rejection of the null hypothesis, we assumed the published statistics to be standard errors. Results were pooled using inverse-variance random effects models.

Statistical heterogeneity was assessed using the I^2 statistic [27]. Serum and cerebrospinal fluid NSE samples were analysed separately. Based on *a priori* hypotheses, subgroup and sensitivity analyses were planned to investigate potential clinical and methodological heterogeneity. Subgroup analyses included the time-period of outcome evaluation, sampling time, severity of traumatic brain injury, extent of associated injuries, the type of assay used, and blinding. Subgroup analyses according to the risk of bias were also planned. Random effects models were used to generate summary estimates of mortality and GOS using Review Manager version 5.0 (The Cochrane Collaboration, 2008) and SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina). For all tests of statistical inference and confidence intervals, we used a two-tailed type I error rate of 5%. The quality of the evidence for the two main outcomes was determined using GRADE approach [28] and GRADEpro software (GRADE Working group, 2008).

3.5 Results

3.5.1 Study identification and selection

Our search strategy retrieved 3424 unique citations. Twenty-six unique studies [29-54] (n = 910) published between 1983 and 2013 met our eligibility criteria (Figure 1).

3.5.2 Study characteristics

Five studies were published in non-English languages: two in Japanese (n = 89) [31, 45] and three in Chinese (n = 95) [40, 41, 44]. Twenty five studies were retrospective or prospective observational cohorts (n=4 to 84). One study was a randomized controlled trial comparing the use of hypertonic saline and isotonic saline (n=64) [47]. Twenty-one studies presented serum concentrations of NSE and 6 studies reported cerebrospinal fluid concentrations (n = 73) [29, 30, 33, 39, 50, 53]. Two studies presented both serum and cerebrospinal fluid NSE concentrations [29, 33]. The earliest delay between the first traumatic brain injury and the first measurement of NSE obtained as-soon-as-possible/on admission for 6 studies [36, 39, 40, 42, 47, 51] up to 12 hours for 10 studies [31, 32, 34, 35, 41, 43, 44, 50, 52, 54], up to 24 hours for 8 studies [29, 33, 37, 38, 45, 46, 48, 49] more than 24 hours for 2 studies [30, 54]. Twenty-two studies used a GOS \leq 3 to define unfavorable outcome (n=844) and 11 studies reported mortality (n = 416); seven of these studies (n = 350) reported both (Table 1). The time of outcome evaluation ranged from ICU discharge up to one year after injury. Fourteen studies [32-35, 37, 38, 40, 43, 45, 46, 48-50, 53] included patients with significant extra-cerebral injuries while 9 studies [30, 31, 39, 41, 42, 47, 51, 52, 54] included only isolated traumatic brain injury. In three studies the presence extra-cerebral injury was unknown [29, 36, 44]. Table 1 reports additional characteristics of included studies.

3.5.3 Risk of bias

A detailed evaluation of the risk of bias of included analyzed studies is presented in Figure 2. There were no studies without risk of bias as no study reported control for confounding; two studies had unclear risk of bias [44, 49]. Half of studies (50%) did not report if the outcome assessors were blinded to NSE concentration measures. Appropriate adjustment for confounding factors was lacking in 83% of studies (Figure 2). Lost-to-follow up and index tests (appropriate test to evaluate NSE concentrations) were at low risk of bias in 70% of the studies.

3.5.4 Outcome measures

Data used in pooled analyses were all from studies having studied serum concentrations of NSE. As many studies did not report NSE in a way that allowed its inclusion in a meta-analysis (namely median and inter-quartile range, peak concentrations, or concentration not reported with regards to outcome), data from some studies could not be used in pooled analyses. We observed a significant association between increased serum concentrations of NSE levels and mortality [7 studies, n = 255: mean difference 22.21 µg/L (95% confidence interval (CI) 11.88 to 32.54); $I^2 = 77%$] (Figure 3). Increased serum NSE levels were also associated with a GOS less than 3 [11 studies, n = 384: mean difference 19.30 µg/L (95%CI 13.56 to 25.04); $I^2 = 65%$] (Figure 4). Planned sensitivity and subgroup analyses were performed (Table 3), although many could not due to data unavailability. Isolated TBI and sample time, as well as the severity of the TBI seemed to explain part of the heterogeneity observed.

3.5.5 Discrimination thresholds

In seven studies that presented individual data, 3 reported serum NSE concentrations [33, 35, 49] and 5 reported cerebrospinal fluid measurements. [29, 30, 33, 39, 50] Between-study variation in the format of the reported data made determination of an accurate threshold poor outcome NSE value impractical. Various serum discrimination thresholds were suggested, ranging from 0.02µg/L to 51.6µg/L for mortality and 9.5µg/L to 100µg/L for unfavourable outcomes [32, 38, 40-43, 48-50], varying depending on the delay of the sampling after the traumatic brain injury and the definition of a relevant sensibility or specificity (Table 2).

3.6 Discussion

In this systematic review and meta-analysis of the potential prognostic value of NSE following moderate or severe traumatic brain injury we found increased serum concentrations of NSE to be associated with unfavorable neurological outcome defined as mortality or GOS score ≤ 3 . The summary effect measures

were marked by considerable heterogeneity. Determination of threshold values associated with unfavorable prognosis was not possible.

In a systematic review that evaluated the prognostic value of NSE following acute ischemic stroke [55], an association between serum concentrations of NSE and the severity of the stroke was identified. However, the relationship between serum NSE concentrations and functional outcomes was unclear. In the traumatic brain injury population, studies have also reported a correlation between the presenting GCS [56], severity of parenchymal brain damage and serum concentrations of NSE [16, 57], indicating the potential diagnostic value of NSE. Consistent with our results, a systematic review showed an association of serum concentrations of NSE with functional outcomes following cardiac arrest [17, 57], although not as accurately as serum concentrations of S-100 β protein [17]. Results of our systematic review are comparable to a previous meta-analysis on S-100 β protein in which we observed significant prognostic value S-100 β measures in patients with moderate and severe traumatic brain injury [25].

The lack of cerebral specificity of NSE, as compared with other biomarkers such as the S-100 β protein or glial fibrillary acidic protein, has been recently questioned [58] and identified as a potential barrier to its clinical use. The serum concentration of NSE is known to be increased in patients with certain types of lung cancer [59], pulmonary diseases [60] and in presence of renal failure [61]. Hemolysis was also observed to increase concentration of NSE in serum and cerebrospinal fluid samples [62] due to its presence in erythrocytes [63]. A concomitant significant extra-cerebral injury could therefore theoretically lead to an overestimation of the severity of a patient's cerebral injury and lead to a more somber prognostic. Nonetheless, 73% of the studies considered in our systematic review did not specify exclude patients with significant extra-cerebral trauma, and yet we obtained significant mean differences. While extracerebral injuries may significantly impact serum measurements of NSE in patients with mild traumatic brain injury, it may not be relevant in the population of interest. Indeed, as opposed to mild traumatic brain injury, the proportion of increased serum concentration of NSE due to extra-cerebral injuries is likely much lower and perhaps even negligible in more severe brain injuries.

A systematic review on the same topic was published while completing this one [64]. Although the authors had comparable conclusions, we noted important limitations including methodological flaws affecting the findings and the level of evidence. First, the search strategy was none exhaustive; we indeed identified 11 additional publications, including 4 in non-English languages, thus reducing the possibility of a language bias. Moreover, the authors used a predetermined cut-off point to calculate sensitivity and specificity based on GOS data from 2 studies, a cut-off that was not supported in studies evaluating the mortality. In addition, the sensitivity at this cut-point never reached 90% for the GOS. They also assumed a right skewed distribution of the data, with no data supporting this assumption, but did not transform their data. In our meta-analysis, we assumed a normal distribution considering that one study specified the normal distribution of the NSE concentrations.

Cerebrospinal fluid concentrations of NSE are thought to more accurately reflect central nervous system damage than serum concentrations, especially in acute neurological conditions such as encephalitis and neurocysticercosis [65]. Suboptimal correlation between cerebrospinal fluid and serum concentrations of NSE has been observed [66]. Although we did not observe an obvious difference between serum and cerebrospinal fluid samples according to reported central and dispersion measurements, data from studies having studied cerebrospinal fluid samples could not be used in pooled analyses given the insufficient number of studies. Thus, we could not perform the necessary sensitivity analyses based on the tissue sampled.

The strength of our conclusions is limited the quality of included studies, which we assessed according to the reported methodological quality and risk of bias. We also observed significant statistical heterogeneity for both mortality and GOS outcomes, but due to the limited number of studies, we could not adequately explore the sources of this heterogeneity. This is of particular importance as exploration through subgroup analyses would allow us to better understand the constraints of using NSE as a prognostic tool.

Strengths of our systematic review and meta-analysis includes adherence to a protocol developed according to high methodological standards. We used a tested search strategy for prognostic studies [20, 21] and consulted multiple databases without language restriction. This approach allowed us to be exhaustive and provide comprehensive results. Our rigorous methods were based on current guidelines for both the conduct and the reporting of systematic reviews and meta-analyses [18, 19].

3.7 Conclusion

We observed a significant positive association between serum concentrations of NSE and unfavorable outcome (mortality or GOS \leq 3) following moderate or severe traumatic brain injury. However, optimal NSE threshold values for unfavorable clinical outcomes remain unknown. Further research must focus on understanding the optimal timing of assessment following injury and on finding accurate threshold values to inform the prediction of long-term outcome, coupled with multimodal prediction models, and assist with decisions pertaining to withdrawal of life-sustaining therapies.

3.8 References

1. Ghajar J: Traumatic brain injury. *Lancet* 2000;356: 923-929.
2. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR et al: Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *J Trauma* 2008;64: 854-862.
3. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA et al: Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J Head Trauma Rehab* 2008;23: 123-131.
4. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM: The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehab* 2006;21: 375-378.
5. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF et al: Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ* 2011;183: 1581-1588.
6. Perel P, Wasserberg J, Ravi RR et al: Prognosis following head injury: A survey of doctors from developing and developed countries. *J Eval Clin Pract* 2007;13: 464-465.
7. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2: 81-84.
8. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR et al: The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9: S287-S292.
9. Murray GD, Butcher I, McHugh GS et al: Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24: 329-337.
10. Perel P, Edwards P, Wentz R et al: Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6.
11. Turgeon AF, Lauzier F, Burns KE et al: Determination of neurologic prognosis and clinical decision making in adult patients with severe traumatic brain injury: a survey of Canadian intensivists, neurosurgeons, and neurologists. *Crit Care Med* 2013;41: 1086-1093.
12. Cote N, Turgeon AF, Lauzier F et al: Factors associated with the withdrawal of life-sustaining therapies in patients with severe traumatic brain injury: a multicenter cohort study. *Neurocritical care* 2013;18: 154-160.
13. Papa L, Robinson G, Oli M et al: Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Exp Opin Med Diagnost* 2008;2: 937-945.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ et al: GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epi* 2011;64: 380-382.
15. Zitnay GA, Zitnay KM, Povlishock JT et al: Traumatic brain injury research priorities: The Conemaugh International Brain Injury Symposium. *J Neurotrauma* 2008;25: 1135-1152.
16. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P et al: Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir* 1992;115: 106-111.
17. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T et al: S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: A systematic review. *Crit Care* 2009;13: R121.
18. Higgins JPT, (editors) GS: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009], The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org; 2009.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed)* 2009;339: b2535.
20. Wilczynski NL, Haynes RB: Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: An analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12: 481-485.
21. Wilczynski NL, Haynes RB, Eady A et al: Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: An analytic survey. *BMC Med* 2004;2.
22. Jennett B, Snoek J, Bond MR et al: Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44: 285-293.
23. van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ et al: Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992;38: 813-816.
24. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al: QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155: 529-536.
25. Mercier E, Boutin A, Lauzier F et al: Predictive value of S-100beta protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346: f1757.
26. Sogut O, Guloglu C, Orak M et al: Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma. *J Inter Med Res* 2010;38: 1708-1720.
27. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327: 557-560.

28. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epi* 2011;64: 383-394.
29. Dauberschmidt R, Marangos PJ, Zinsmeyer J: Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1983;131: 165-170.
30. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J et al: S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18: 911-918.
31. Kuroiwa T, Tanabe H, Takatsuka H et al: [Significance of serum neuron-specific enolase levels after head injury]. *No Shinkei Geka* 1993;21: 1021-1024.
32. Yamazaki Y, Yada K, Morii S et al: Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. *Surg Neurol* 1995;43: 267-271.
33. Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF et al: Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg* 1996;10: 471-476.
34. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M et al: Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139: 1161-1164.
35. McKeating EG, Andrews PJD, Mascia L: Relationship of Neuron Specific Enolase and Protein S-100 Concentrations in Systemic and Jugular Venous Serum to Injury Severity and Outcome after Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir* 1998;71: 117-119.
36. Meissner W, Fritz H, Deufel T et al: S-100 protein: a marker for severity of head injury? *Crit Care Med* 1998;26: 83A.
37. Raabe A, Grolms C, Keller M et al: Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;140: 787-791.
38. Raabe A, Grolms C, Seifert V: Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 1999;13: 56-59.
39. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M et al: S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18: 491-498.
40. Guan W, Yang YL, Xia WM et al: Significance of serum neuron-specific enolase in patients with acute traumatic brain injury. *Chin J Traumatol* 2003;6: 218-221.
41. Zhan S, Li N, Cai Y et al: Correlation of neuron specific enolase serum concentration and prognosis in patients with severe head injury. *Chin J Clin Rehabil* 2003;7: 312-313.
42. Li N, Shen JK, Zhao WG et al: S-100B and neuron specific enolase in outcome prediction of severe head injury. *Chin J Traumatol* 2004;7: 156-158.
43. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM et al: Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004;62: 1303-1310.
44. Luo CW, Lu MH, Bi XJ: Changes of neurospecific enolase in serum of patients with acute head injury. *Chin J Clin Rehabil* 2005;9: 92-94.
45. Sawauchi S, Taya K, Murakami S et al: Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury. *Neurol Surg* 2005;33: 1073-1080.
46. Wang XH, Zhang XD: Evaluating the prognosis and degree of brain injury by combined S-100 protein and neuron specific enolase determination. *Neural Regener Res* 2006;1: 649-652.
47. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ et al: Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 2009;26: 1227-1240.
48. Olivecrona M, Rodling-Wahlstrom M, Naredi S et al: S-100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80: 1241-1247.
49. Meric E, Gunduz A, Turedi S et al: The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients. *J Emerg Med* 2010;38: 297-301.
50. Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP et al: Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011;68: 1624-1630.
51. Stein DM, Lindell AL, Murdock KR et al: Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012;29: 1140-1149.
52. Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z et al: Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72: 1654-1657.
53. Gatson JW, Warren V, Abdelfattah K et al: Detection of beta-amyloid oligomers as a predictor of neurological outcome after brain injury. *J Neurosurg* 2013;118: 1336-1342.
54. Gradisek P, Osredkar J, Korsic M et al: Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2012;26: 1472-1481.

55. Anand N, Stead LG: Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005;20: 213-219.
56. Ergun R, Bostanci U, Akdemir G et al: Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury. *Neurol Res* 1998;20: 418-420.
57. Guzel A, Er U, Tatli M et al: Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* 2008;31: 439-444.
58. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T et al: Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2010;69: 104-109.
59. Harding M, McAllister J, Hulks G et al: Neurone specific enolase (NSE) in small cell lung cancer: A tumour marker of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990;61: 605-607.
60. Karnak D, Beder S, Kayacan O et al: Neuron-specific enolase and lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 586-590.
61. Filella X, Cases A, Molina R et al: Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5: 85-88.
62. Ramont L, Thoannes H, Volondat A et al: Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: Implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005;43: 1215-1217.
63. Mercer DW, Virji MA, Barry GE et al: New solid-phase enzyme immunoassay of neuron-specific enolase in serum: effect of storage temperature, lipemia, icterus, and hemolysis. *Clin Chem* 1990;36: 1519.
64. Cheng F, Yuan Q, Yang J et al: The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2014;9: e106680.
65. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV et al: Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004;37: 19-26.
66. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F et al: Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol* 2005;12: 369-374.

Table 6. Characteristics of included studies (NSE)

Studies	N *	Inclusion criteria	Age (years)	Sex (F/M)	Severity scales	Assay	Main outcome
Dauberschmidt et al. [24]	9	Cerebral coma after severe head trauma	Mean 39,67 (28,62-50,72) Median 39 (27-47)	1/8	NR	RIA	Mortality at 1 month
Persson et al. [25]	4	NR	NR	NR	NR	Custom	GOS at hospital discharge 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Kuroiwa et al. [26]	48	NR	Mean = 35.1	12/35	NR	RIA	Mortality and GOS
Yamakasi et al. [27]	17	No with severe hypoxia or systemic hypotension	Mean (Range) = 45 (14-91)	5/20	NGCS <8 = 9 ≥8 = 16	NR	Mortality at hospital discharge (mean = 22 days)
Ross et al. [28]	9	Admitted ≤ 24 hours after TBI	Median (Range) = 21.5 (4-70)	2/7	Median (Range) GCS = 6 (3-9)	RIA	Mortality at ICU discharge
Woertgen et al. [29]	30	GCS ≤ 8 Admitted between 1 to 6 h after injury No spinal cord injury No history of neurological disease No resuscitation or shock	Mean (Range) = 34,5 (16-79)	15/42	NR	ELISA Wallac Sverige AB®	GOS at hospital discharge 1-3 unfavorable 4-5 favorable
McKeating et al. [30]	21	TBI admitted to ICU	Median (Range) = 35 (17-69)	4/17	Median (Range) GCS = 6 (3-13) ISS = 25 (9-38)	RIA, Sangtec Medical®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Meissner et al. [31]	20	NR	NR	NR	NR	NR	Mortality
Raabe et al. [32]	44	Severe head injury	Median (Range)= 41 (16-83)	11/33	Median (Range) GCS = 5 (3-8)	RIA, Sangtec Medical®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Raabe et al. [33]	82	GCS ≤ 8 post-resuscitation Admitted neurosurgical ICU	Median (Range) = 38 (16-85)	16/66	NR	RIA, Sangtec Medical®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Pleines et al. [34]	13	GCS ≤ 8 admission Isolated TBI	Mean (Range) = 36 (16-67)	NR	NR	ELISA Wallac Sverige AB®	GOS between 3 and 6 months
Guan et al. [35]	41	Admission within 6 hours after injury Closed TBI No history of disease of vital organs such as heart, kidney and brain	Mean (Range) = 44 (5-92)	NR	NR	NR	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Zhan et al. [36]	30	GCS ≤ 8 admission No combined severe systemic injury	Range = 26-64	12/18	NR	NR	GOS at 1 month 1-3 unfavorable

		No severe cardiac ischemia or insufficiency No renal failure No severe CNS infection					4-5 favorable
Li et al. [37]	40	GCS ≤ 8 No severe systemic injury No heart or renal failure No severe CNS infection	NR	NR	NR	RIA, Sangtec Medical®	GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Vos et al. [38]	78	GCS ≤ 8 post-resuscitation admitted ≤ 36 h after injury Closed head injury Blood sample taken Informed consent Possibility of long term follow-up	Median (Range) = 32 (15-81)	24/61	Median (Range) GCS = 4 (3-8) ISS = 29 (9-75)	LIA, Sangtec Medical®	Mortality and GOS at 6 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Luo et al. [39]	24	TBI	NR	NR	GCS ≥ 13 = 9 GCS 9-12 = 17 GCS ≤ 8 = 24	Custom	GOS 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Sawauchi et al. [40]	41	Consecutive TBI	NR	NR	GCS > 8 = 30 ≤ 9 = 11	NR	GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Wang et al. [41]	34	Admitted to Department of Neurosurgery < 24 h after injury	Range = 15-73	15/19	NR	ECLIA, Roche Diagnostic®	GOS at 3 months 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Baker et al. [42]	64	GCS ≤ 8 Coma or loss of consciousness due to isolated blunt TBI	Mean (Range) = 41,4 (18.3-87.9)	23/41	Mean (SD) GCS = 5.7 (2.7)		Mortality and GOS at hospital discharge (or 30 days) 1-3 unfavorable 4-5 favorable
Olivecrona et al. [43]	48	GCS ≤ 8 15-70 years of age First recorded CPP > 10 mmHg Arrival < 24 h after TBI	Median (Range) = 31 (15-63)	17/31	Median (Range) ISS = 29 (9-50) APACHE II = 21 (12-32)	LIA, DiaSorin Diagnostica®	GOS at 3 and 12 months 1 mortality 2-3 unfavorable 4-5 favorable
Meric E et al. [44]	40	≥ 18 years of age Presenting at ED within 24 h post trauma			NR	ECLIA, Roche Diagnostic®	Mortality and GOS at 1 month
Böhmer et al. [45]	20	GCS ≤ 8 with abnormal CT scan on admission	Mean (SD) = 29 (13)	2/18	NR		Mortality
Stein et al. [46]	34	Age > 17 years Admission within the first 6 h after injury GCS score < 9 on admission Placement of a ICP monitor	Mean (SD) = 30.7 (12.3) Range = 19 to 64	3/21	Mean admission (SD) GCS = 5.8 (3.4)	ELISA, Biovendor Candor	GOSE at 3 months, 6 months and 1 year 1-4 unfavorable 5-8 favorable

Gatson et al. [47]	18	GCS between 3 and 8	Mean (SD) = 32.06 (12.27)	Mean admission (SD) GCS = 3.75 (1.2)	ELISA USCN Life Science	GOSE 1-4 unfavourable 5-8 favourable
Gradisek et al. [48]	84	GCS ≤ 8 after reanimation or deterioration to GCS <8 after the first 24hs	Mean (SD) 46 (21)	Median admission GCS (range) = 6 (4-8)	ELISA Liaison Sangtec Medical, Bromma	All cause mortality GOS 1-3 unfavourable 4-5 favourable
Chabok et al. [49]	28	Head trauma without hematoma Absence of minor injuries such as laceration GCS ≤ 8 Age > 16	Mean (SD) = 31.32 (18.85)	Mean admission (SD) GCS = 6.7 (1.3)	ELISA Can Ag Diagnostics	GOS at 3 month and 2 years 1-3 unfavourable 4-5 favourable Mortality at discharge

* CNS: central nervous system; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; GCS: Glasgow coma scale; GOS: Glasgow outcome scale; GOSE: extended Glasgow outcome scale; ICP: intracranial pressure; ICU: intensive care unit; LIA: enzyme-linked immunoluminometric assay; NR: not reported; RIA: immunoradiometric assay; SD: standard deviation; TBI: traumatic brain injury.

Table 7. Proposed cut-off NSE values (thresholds)

Outcome	Study	Cut-off values (µg/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Mortality	Yamakasi et al. [27]	20	100	73
	Vos et al. [38]	21.7	85	48
	Olivecrona et al. [43]	11.6	100	45
	Bohmer et al. [45]	257.9	100	87
GOS ≤ 3	Raabe et al. [33]	100	9	96
	Guan et al. [35]	60	54	96
	Zhan [36]	30	67	83
	Li et al. [37]	30	67	77
	Vos et al. [38]	21.7	80	55
	Olivecrona et al. [43]	9.5	87	36
	Meric et al. [44]	20.5	87	82

Figure 6. Flow Diagram of studies (NSE)

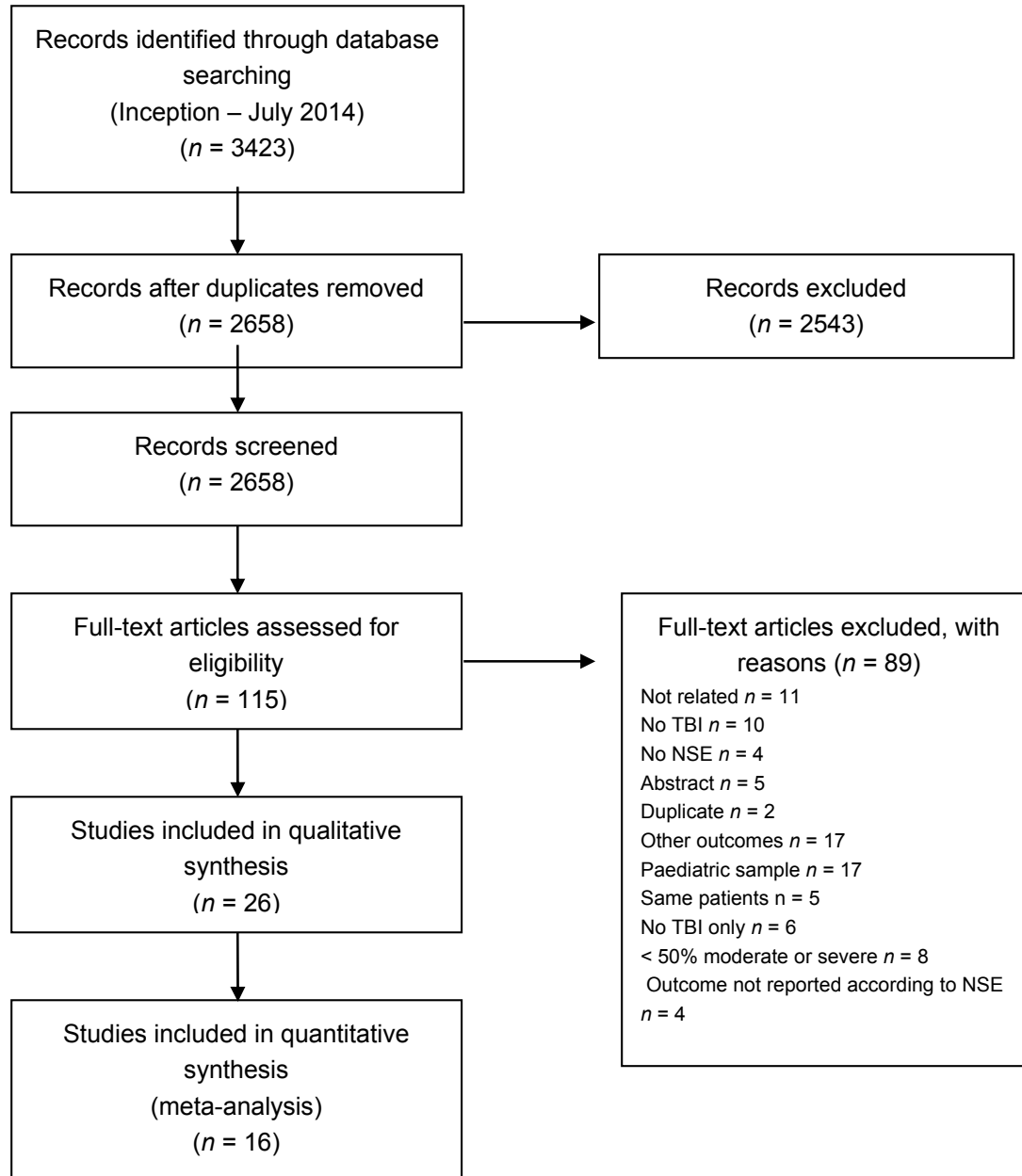


Figure 7. Risk of bias and applicability concerns of included studies

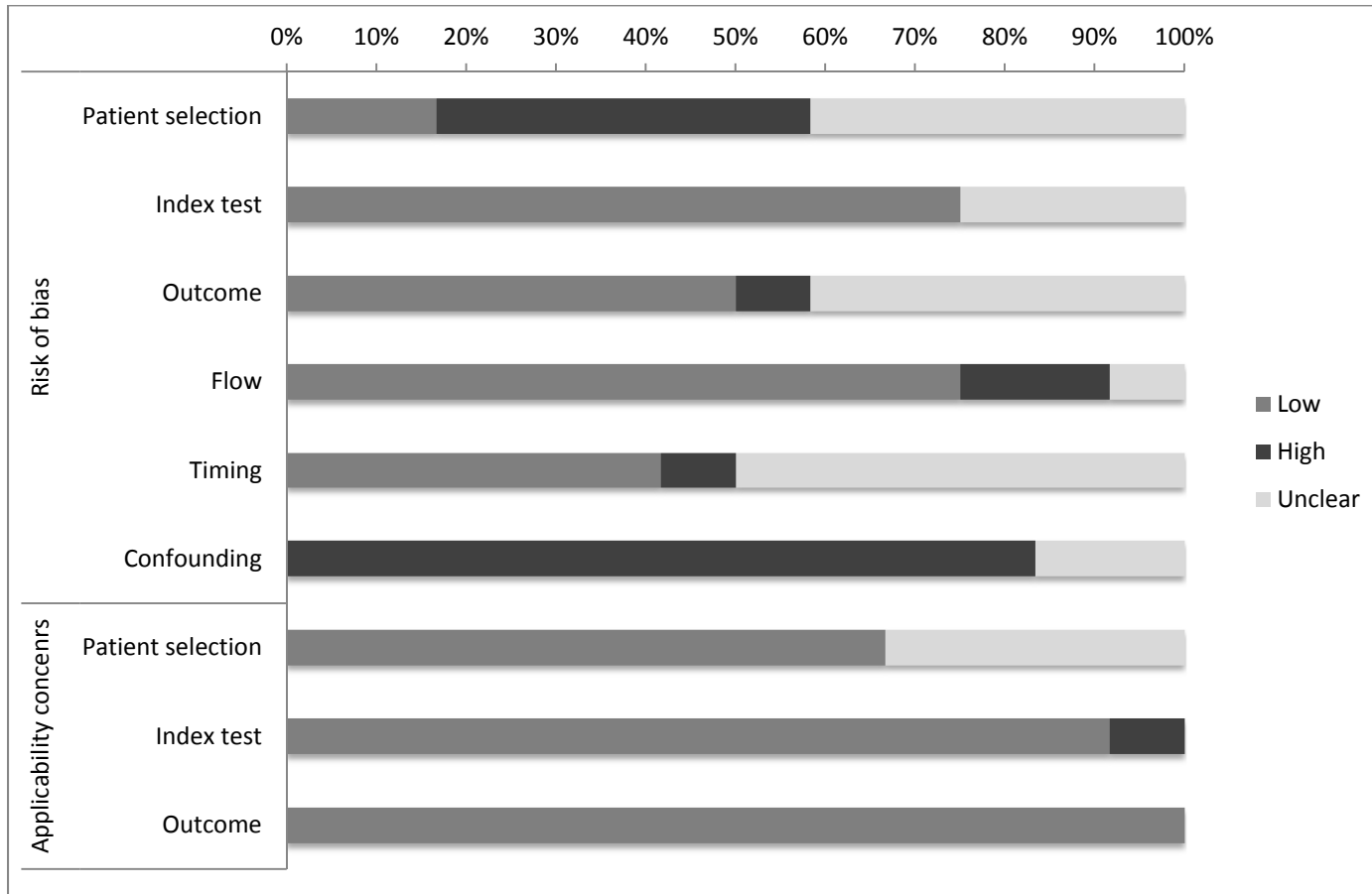


Figure 8. Association of NSE serum levels with mortality

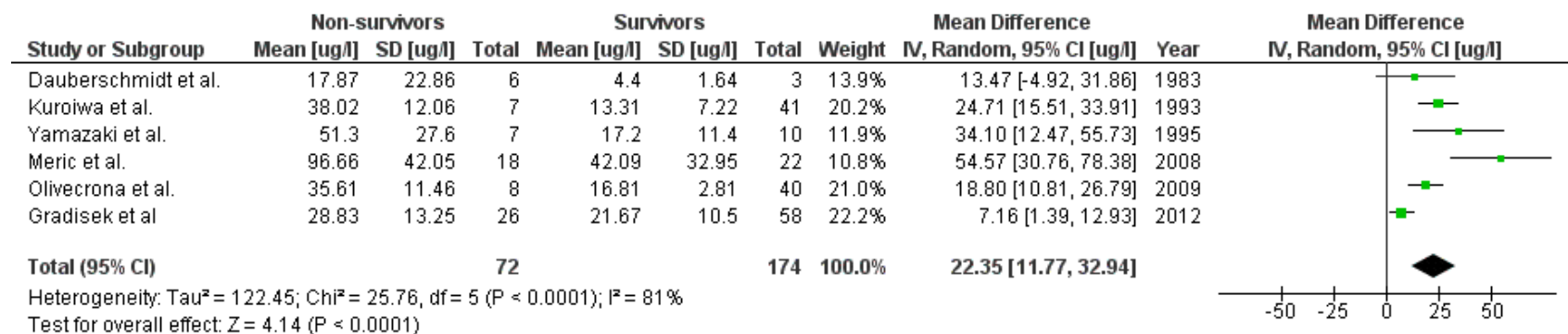


Figure 9. Association of NSE serum levels with neurological outcome (GOS)

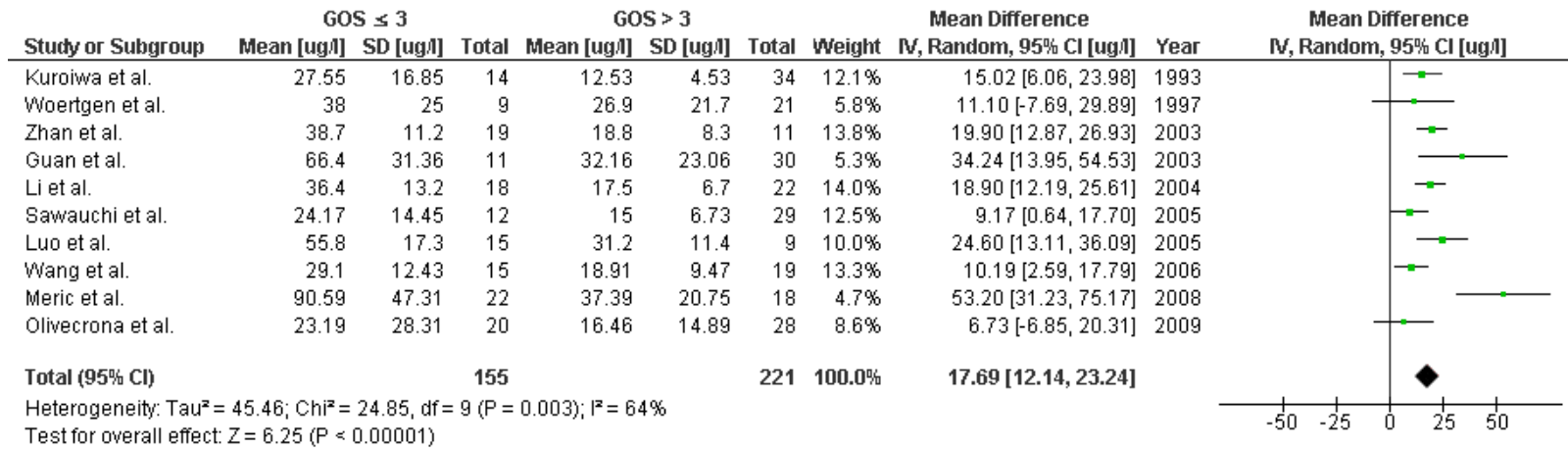


Figure 10. Funnel plot for mortality outcome

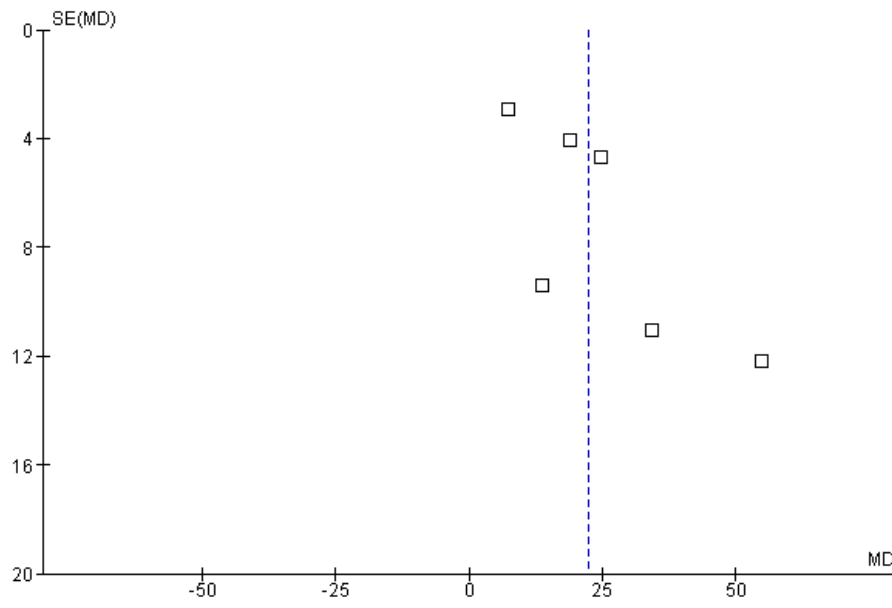
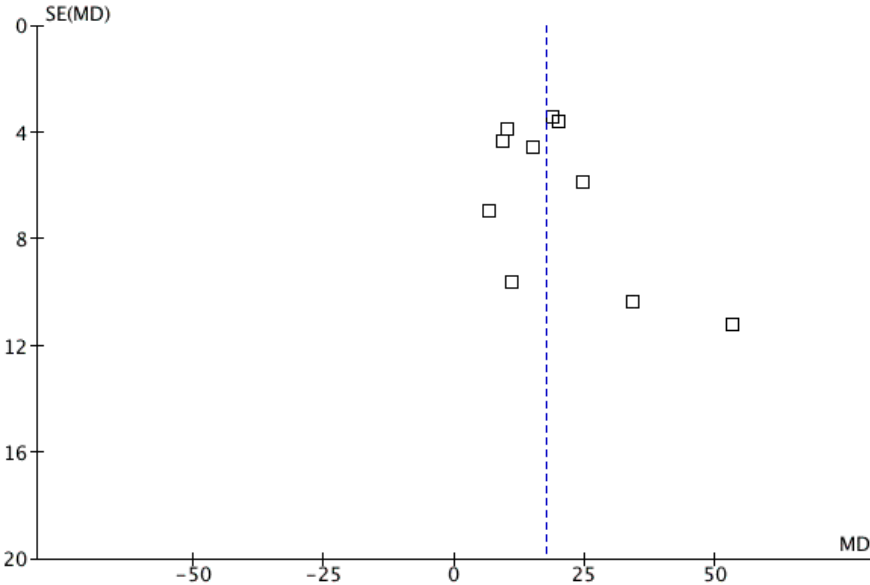


Figure 11. Funnel plot for neurological functional outcome (GOS \leq 3)



4. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

4.1 Rappel des principaux résultats

L'objectif principal de nos revues systématiques et méta-analyses était de déterminer la valeur pronostique de la protéine S-100 β et de la NSE chez les patients ayant subi un traumatisme craniocérébral modéré ou grave. Secondairement, nous avons tenté de déterminer une valeur sérique seuil, cliniquement discriminative, qui serait 100 % spécifique pour prédire les issues cliniques défavorables.

Notre étude a démontré une association statistiquement significative entre une concentration sérique élevée de la protéine S-100 β et de la NSE avec une issue clinique défavorable, soit le décès ou un GOS \leq 3. Ces associations persistent malgré la présence de lésions extracérébrales significatives. La valeur seuil 100 % spécifique pour le décès en utilisant la protéine S-100 β semble se situer entre 1,38 et 10,50 $\mu\text{g/L}$. Les données présentées dans les différentes études ne nous ont pas permis de déterminer un tel seuil pour la NSE.

4.2 Implications cliniques des résultats

Nos résultats constituent une avancée importante dans le domaine de la recherche sur les TCC modérés ou graves. La première des deux études a d'ailleurs été publiée dans une revue à très haut facteur d'impact et à vaste lectorat, le BMJ, montrant l'importance scientifique de ces résultats. Ainsi, l'utilisation de la protéine S-100 β et de la NSE comme facteurs pronostiques pourrait éventuellement aider le clinicien à effectuer une meilleure détermination du devenir neurologique de ces patients afin de guider leur prise en charge.

Il existe une littérature abondante sur le sujet des biomarqueurs, comme la protéine S-100 β et la NSE, évaluant leur valeur prédictive chez les patients victimes d'un TCC modéré ou grave comme l'indiquent les

41 études incluses dans la revue systématique pour la protéine S-100 β et les 26 études incluses pour la NSE. Toutefois, notre étude est la première revue systématique et méta-analyse sur le sujet. Ainsi, la protéine S-100 β et la NSE, deux biomarqueurs dont la réelle valeur pronostique n'était pas connue (55), pourront désormais être identifiées comme des facteurs pronostiques valides après un TCC modéré ou grave.

Il est important de noter que les biomarqueurs seuls possèdent certaines limites en ce qui a trait à leur capacité à établir le pronostic neurologique. En effet, il ne faut pas négliger le caractère non homogène de la répartition des neurones dans lesquelles se retrouvent ces biomarqueurs et des lésions cérébrales suivant un TCC, dans l'interprétation de l'information pronostique obtenue avec ces biomarqueurs (55). Ainsi, l'élévation de la concentration d'un biomarqueur dans le sang dépend de la quantité de tissu lésé alors que l'impact fonctionnel d'une lésion dépendra de plusieurs facteurs incluant le volume de la lésion, mais aussi les types de lésions et leurs localisations. Par exemple, une petite lésion dans des neurones du tronc cérébral peut avoir une implication importante sur l'état de conscience sans entraîner une hausse importante des biomarqueurs sanguins. Inversement, une lésion de grande taille dans une partie moins éloignée du cerveau pourrait entraîner une hausse importante de la concentration du biomarqueur sanguin sans pour autant engendrer une atteinte fonctionnelle importante. Il faut donc tenir compte de tous ces facteurs dans l'interprétation des concentrations sériques de ces biomarqueurs après un TCC.

À la lumière de ces faits, le rôle d'un biomarqueur sérique comme outil d'évaluation pronostique se trouve probablement dans un modèle d'évaluation pronostique utilisant une approche multimodale. En ce sens, des modèles pronostiques qui pourraient inclure des éléments cliniques, radiologiques et électrophysiologiques sont en processus de réalisation suivant un TCC grave. Éventuellement, l'inclusion de ces biomarqueurs dans de futures lignes directrices dans l'évaluation du pronostic pourrait améliorer notre capacité prédictive. L'utilisation des biomarqueurs cérébraux comme facteur pronostique dans la prise de décision thérapeutique a récemment été suggérée par l'*American Academy of Neurology* (AAN), qui mentionne qu'un dosage élevé de la NSE dans le liquide céphalorachidien peut être un ajout utile dans la détermination d'un pronostic neurologique sombre après une anoxie cérébrale (196).

Un autre avantage des biomarqueurs réside dans leur utilisation pour mesurer l'efficacité d'un traitement ou d'une prise en charge des patients victimes d'un TCC. En effet, une des limites dans le développement de nouvelles interventions thérapeutiques repose sur la difficulté à démontrer une amélioration fonctionnelle comme issue clinique. L'utilisation d'échelles d'évaluation comme le GOS, bien que très étudiées et validées, permet peu de discrimination. L'ajout de biomarqueurs pourraient constituer une méthode additionnelle de stratification pour déterminer l'efficacité d'un traitement, et ainsi, faciliter le transfert des résultats de la recherche à la pratique clinique (142). En étant considérée comme un marqueur de dommages et un facteur pronostique, l'évolution temporelle de la protéine S-100 β et de la NSE au cours de la phase aiguë de soins et suivant l'administration de nouvelles interventions thérapeutiques pourrait participer à l'évaluation de l'efficacité de traitements expérimentaux.

4.3 Comparaisons entre la protéine S-100 β et la NSE

Nos revues systématiques et méta-analyses n'ont pas été conçues dans l'optique de permettre la comparaison entre la protéine S-100 β et la NSE. Ainsi, tel qu'expliqué dans les deux articles faisant partie de ce mémoire, nous avons utilisé des méthodes d'évaluation différentes mais, surtout, n'avons pas prévu effectuer de comparaison entre les biomarqueurs. L'association d'une concentration sérique élevée a été statistiquement significative avec une issue clinique défavorable pour les deux biomarqueurs étudiés.

En recensant les écrits scientifiques portant sur d'autres lésions neurologiques, la protéine S-100 β semble supérieure à la NSE dans la pronostication suite à une encéphalopathie hypoxique après un arrêt cardiaque selon une revue systématique récente (218). Il en est de même après un ACV ischémique selon une vaste étude prospective (195).

Il subsiste plus de doutes quant à la spécificité de la NSE pour le système nerveux central que pour la protéine S-100 β . En effet, les concentrations sériques de la NSE s'élèvent suite à un plus grand nombre de conditions sans atteintes neurologiques qui sont relativement fréquentes dans la population, notamment les néoplasies pulmonaires (208). Ces augmentations de concentration sont parfois importantes et pourraient atteindre des chiffres comparables aux augmentations observées suivant une lésion intracérébrale (217).

L'augmentation de la concentration sérique détectée de la NSE lors de l'hémolyse du prélèvement est aussi une considération importante (72), ce qui n'est pas le cas avec la protéine S-100 β , dont la valeur obtenue demeure stable malgré la présence d'hémolyse. Néanmoins, selon nos résultats, la présence de lésions extracérébrales significatives n'entraînait pas une perte de l'association statistique observée autant pour la protéine S-100 β que pour la NSE.

4.4 Forces et faiblesses

Bien entendu, notre étude possède des limites. Tout d'abord, l'interprétation des résultats d'une méta-analyse doit tenir compte de la qualité méthodologique des études incluses. Comme c'est souvent le cas avec les études portant sur le TCC, plusieurs d'entre elles présentaient seulement un petit échantillon de patients (219). Aussi, nous avons observé de l'hétérogénéité statistique dans plusieurs analyses que nous ne pouvons expliquer de façon exhaustive à l'aide de nos analyses de sensibilité. Toutefois, lorsque nous utilisons la technique de transformation des données en moyennes géométriques suivant les séries de Taylor, cette hétérogénéité disparaît pour la protéine S-100 β . Cette technique statistique semble actuellement être la technique de choix pour ce type d'analyse (220). Finalement, un biais de publication ne peut être complètement exclu bien que les graphiques en entonnoir (Figures 10 et 11) soient symétriques pour les deux méta-analyses.

Nos revues systématiques et méta-analyses possèdent des forces dignes de mention. Elles ont été effectuées sur la base de standards méthodologiques élevés. Une recherche effectuée quasi simultanément sur 4 bases de données différentes avec une stratégie permettant la meilleure sensibilité pour les études pronostiques (221, 222), l'absence de restriction de langues ou d'années de publication et une recherche exhaustive parmi les résumés de congrès pertinents constituent quelques-unes des forces de notre stratégie de recherche. Des critères d'inclusion peu restrictifs des études ont permis une recherche avec une sensibilité optimale. La sélection des articles et l'extraction des données par 2 chercheurs de manière indépendante sont également des forces. De plus, les analyses statistiques que nous avons utilisées pour l'étude sur la protéine S-100 β sont novatrices et constituent une avancée importante dans un contexte où les standards méthodologiques ne sont pas établis pour les revues systématiques d'études pronostiques. En effet, l'utilisation de moyennes géométriques nous a permis de ne pas perdre

d'informations importantes et d'inclure autant les études présentant des moyennes que celles présentant des médianes. L'évaluation de la qualité méthodologique et du risque de biais a été effectuée à l'aide d'un outil adapté à partir d'outils validés, tels que les critères REMARK (223), QUADAS-2 (224) et STROBE (225). Finalement, une interprétation réaliste des résultats permet de mieux situer ces derniers à travers les connaissances actuelles.

4.5 Avenues de recherche futures

Il reste certains éléments en suspens que la recherche future vont devoir adresser afin de permettre à ces nouvelles connaissances de trouver leur application clinique. Ainsi, le moment optimal de prélèvement du biomarqueur après le TCC et les valeurs seuils discriminatives sont des éléments qui restent à clarifier. Par ailleurs, le fait de prendre une seule valeur du biomarqueur ou son évolution dans le temps à travers plusieurs valeurs constitue une autre avenue pertinente pour les prochaines études sur le sujet puisque les concentrations des biomarqueurs peuvent se modifier dans le temps (226).

Finalement, une vaste étude multicentrique canadienne, l'étude *TBI-Prognosis* (55) (www.tbi-prognosis.ca) a commencé tout récemment. Recrutant des patients victimes d'un TCC grave dans 17 unités de soins intensifs, cette étude a pour objectif de développer un modèle d'évaluation pronostique et une règle de prédiction clinique en utilisant une approche multimodale incluant divers tests pronostiques dont des biomarqueurs. Cette étude est financée par les Instituts de recherche en santé du Canada et elle est endossée par le *Canadian Critical Care Trials Group* (CCCTG) (227).

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010 Nov;91(11):1637-40. PubMed PMID: 21044706. Epub 2010/11/04. eng.
2. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4. PubMed PMID: 4136544. Epub 1974/07/13. eng.
3. Gorelick MH, Atabaki SM, Hoyle J, Dayan PS, Holmes JF, Holubkov R, et al. Interobserver agreement in assessment of clinical variables in children with blunt head trauma. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2008 Sep;15(9):812-8. PubMed PMID: 19244631. Epub 2009/02/27. eng.
4. Stein SC. Minor head injury: 13 is an unlucky number. *The Journal of trauma*. 2001 Apr;50(4):759-60. PubMed PMID: 11303182. Epub 2001/04/17. eng.
5. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53. PubMed PMID: 18162698. Epub 2007/12/29. eng.
6. Fleminger S, Ponsford J. Long term outcome after traumatic brain injury. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Dec 17;331(7530):1419-20. PubMed PMID: 16356951. Pubmed Central PMCID: PMC1315633. Epub 2005/12/17. eng.
7. Bruns J, Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:2-10. PubMed PMID: 14511388. Epub 2003/09/27. eng.
8. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006 Nov-Dec;21(6):544-8. PubMed PMID: 17122685. Epub 2006/11/24. eng.
9. Diringner MN, Edwards DF, Aiyagari V, Hollingsworth H. Factors associated with withdrawal of mechanical ventilation in a neurology/neurosurgery intensive care unit. *Critical care medicine*. 2001 Sep;29(9):1792-7. PubMed PMID: 11546988. Epub 2001/09/08. eng.
10. Zygun DA, Laupland KB, Hader WJ, Kortbeek JB, Findlay C, Doig CJ, et al. Severe traumatic brain injury in a large Canadian health region. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2005 Feb;32(1):87-92. PubMed PMID: 15825552. Epub 2005/04/14. eng.
11. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurologic Clinics*. 1996;14 (2):435-50.
12. Heffernan DS, Vera RM, Monaghan SF, Thakkar RK, Kozloff MS, Connolly MD, et al. Impact of socioethnic factors on outcomes following traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2011 Mar;70(3):527-34. PubMed PMID: 21610339. Epub 2011/05/26. eng.
13. Colantonio A, Saverino C, Zagorski B, Swaine B, Lewko J, Jaglal S, et al. Hospitalizations and emergency department visits for TBI in Ontario. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2010 Nov;37(6):783-90. PubMed PMID: 21059539. Epub 2010/11/10. eng.
14. INSPQ. Évolution des hospitalisations attribuables aux traumatismes crâniocérébraux d'origine non intentionnelle au Québec. 2012.
15. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny IKI. Disability in young people and adults one year after head injury: Prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2000 17 Jun;320 (7250):1631-5.
16. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *The Journal of trauma*. 2008 Apr;64(4):854-62. PubMed PMID: 18404048. Epub 2008/04/12. eng.
17. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, Scales DC, Burns KE, Moore L, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011 Oct 4;183(14):1581-8. PubMed PMID: 21876014. Pubmed Central PMCID: PMC3185074. Epub 2011/08/31. eng.
18. McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain injury : [BI]*. 2012 Nov 19. PubMed PMID: 23163240. Epub 2012/11/21. Eng.
19. Sosin DM, Sniezek JE, Waxweiler RJ. Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. Success and failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995 Jun 14;273(22):1778-80. PubMed PMID: 7769773. Epub 1995/06/14. eng.
20. Holloway RG, Quill TE. Treatment decisions after brain injury--tensions among quality, preference, and cost. *The New England journal of medicine*. 2010 May 13;362(19):1757-9. PubMed PMID: 20463337. Epub 2010/05/14. eng.
21. Dikmen SS, Corrigan JD, Levin HS, Machamer J, Stiers W, Weisskopf MG. Cognitive outcome following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2009 Nov-Dec;24(6):430-8. PubMed PMID: 19940676. Epub 2009/11/27. eng.

22. Zampolini M, Corea F, Avesani R, Boldrini P, De Tanti A, Di Stefano MG, et al. Rehabilitation of acquired brain injuries: a multicentric prospective survey. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2013 Feb 7. PubMed PMID: 23389644. Epub 2013/02/08. Eng.
23. Watanabe TK, Miller MA, McElligott JM. Congenital and acquired brain injury. 5. Outcomes after acquired brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003 Mar;84(3 Suppl 1):S23-7; quiz S8-31. PubMed PMID: 12708555. Epub 2003/04/24. eng.
24. Kreutzer JS, Marwitz JH, Walker W, Sander A, Sherer M, Bogner J, et al. Moderating factors in return to work and job stability after traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2003 Mar-Apr;18(2):128-38. PubMed PMID: 12802222. Epub 2003/06/13. eng.
25. Shames J, Treger I, Ring H, Giaquinto S. Return to work following traumatic brain injury: trends and challenges. *Disability and rehabilitation*. 2007 Sep 15;29(17):1387-95. PubMed PMID: 17729084. Epub 2007/08/31. eng.
26. Sasse N, Gibbons H, Wilson L, Martinez-Olivera R, Schmidt H, Hasselhorn M, et al. Self-Awareness and Health-Related Quality of Life After Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012 Aug 29. PubMed PMID: 22935572. Epub 2012/09/01. Eng.
27. Pachalska M, Manko G, Chantsoulis M, Knapik H, Mirski A, Mirska N. The quality of life of persons with TBI in the process of a comprehensive rehabilitation program. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2012 Jul;18(7):CR432-42. PubMed PMID: 22739733. Epub 2012/06/29. eng.
28. Rapoport MJ. Depression following traumatic brain injury: epidemiology, risk factors and management. *CNS drugs*. 2012 Feb 1;26(2):111-21. PubMed PMID: 22296315. Epub 2012/02/03. eng.
29. Wasserman L, Shaw T, Vu M, Ko C, Bollegala D, Bhalerao S. An overview of traumatic brain injury and suicide. *Brain injury : [BI]*. 2008 Oct;22(11):811-9. PubMed PMID: 18850340. Epub 2008/10/14. eng.
30. Brooks N. Personality change after severe head injury. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1988;44:59-64. PubMed PMID: 3066135. Epub 1988/01/01. eng.
31. Horner MD, Ferguson PL, Selassie AW, Labbate LA, Kniele K, Corrigan JD. Patterns of alcohol use 1 year after traumatic brain injury: a population-based, epidemiological study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2005 May;11(3):322-30. PubMed PMID: 15892908. Epub 2005/05/17. eng.
32. Cantor JB, Bushnik T, Cicerone K, Dijkers MP, Gordon W, Hammond FM, et al. Insomnia, Fatigue, and Sleepiness in the First 2 Years After Traumatic Brain Injury: An NIDRR TBI Model System Module Study. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012 Nov;27(6):E1-E14. PubMed PMID: 23131966. Epub 2012/11/08. Eng.
33. Vargas BB, Dodick DW. Posttraumatic headache. *Current opinion in neurology*. 2012 Jun;25(3):284-9. PubMed PMID: 22516853. Epub 2012/04/21. eng.
34. Norup A, Welling KL, Qvist J, Siert L, Mortensen EL. Depression, anxiety and quality-of-life among relatives of patients with severe brain injury: the acute phase. *Brain injury : [BI]*. 2012;26(10):1192-200. PubMed PMID: 22646665. Epub 2012/06/01. eng.
35. Ennis N, Rosenbloom BN, Canzian S, Topolovec-Vranic J. Depression and anxiety in parent versus spouse caregivers of adult patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Neuropsychological rehabilitation*. 2013;23(1):1-18. PubMed PMID: 22897335. Epub 2012/08/18. eng.
36. Livingston LA, Kennedy RE, Marwitz JH, Arango-Lasprilla JC, Rapport LJ, Bushnik T, et al. Predictors of family caregivers' life satisfaction after traumatic brain injury at one and two years post-injury: a longitudinal multi-center investigation. *NeuroRehabilitation*. 2010;27(1):73-81. PubMed PMID: 20634602. Epub 2010/07/17. eng.
37. Groom KN, Shaw TG, O'Connor ME, Howard NI, Pickens A. Neurobehavioral symptoms and family functioning in traumatically brain-injured adults. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 1998 Nov;13(8):695-711. PubMed PMID: 14590629. Epub 2003/11/01. eng.
38. Lehan T, Arango-Lasprilla JC, de los Reyes CJ, Quijano MC. The ties that bind: the relationship between caregiver burden and the neuropsychological functioning of TBI survivors. *NeuroRehabilitation*. 2012;30(1):87-95. PubMed PMID: 22349845. Epub 2012/02/22. eng.
39. Boyle GJ, Haines S. Severe traumatic brain injury: some effects on family caregivers. *Psychological reports*. 2002 Apr;90(2):415-25. PubMed PMID: 12061578. Epub 2002/06/14. eng.
40. Machamer J, Temkin N, Dikmen S. Significant other burden and factors related to it in traumatic brain injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2002 Jun;24(4):420-33. PubMed PMID: 12187456. Epub 2002/08/21. eng.
41. Kreutzer JS, Rapport LJ, Marwitz JH, Harrison-Felix C, Hart T, Glenn M, et al. Caregivers' well-being after traumatic brain injury: a multicenter prospective investigation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009 Jun;90(6):939-46. PubMed PMID: 19480869. Epub 2009/06/02. eng.
42. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2010 Mar-Apr;25(2):72-80. PubMed PMID: 20234226. Epub 2010/03/18. eng.

43. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 1999 Dec;14(6):602-15. PubMed PMID: 10671706. Epub 2000/02/15. eng.
44. Chen A, Bushmeneva K, Zagorski B, Colantonio A, Parsons D, Wodchis WP. Direct cost associated with acquired brain injury in Ontario. *BMC neurology*. 2012 Aug 17;12(1):76. PubMed PMID: 22901094. Epub 2012/08/21. Eng.
45. Cameron CM, Purdie DM, Kliewer EV, McClure RJ. Ten-year outcomes following traumatic brain injury: a population-based cohort. *Brain injury : [BI]*. 2008 Jun;22(6):437-49. PubMed PMID: 18465385. Epub 2008/05/10. eng.
46. Whitmore RG, Thawani JP, Grady MS, Levine JM, Sanborn MR, Stein SC. Is aggressive treatment of traumatic brain injury cost-effective? *Journal of neurosurgery*. 2012 May;116(5):1106-13. PubMed PMID: 22394292. Epub 2012/03/08. eng.
47. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009 Apr;76(2):97-104. PubMed PMID: 19306379. Epub 2009/03/24. eng.
48. Borgens RB, Liu-Snyder P. Understanding secondary injury. *The Quarterly review of biology*. 2012 Jun;87(2):89-127. PubMed PMID: 22696939. Epub 2012/06/16. eng.
49. IRSC. Traumatic brain injury <http://www.cihir-irsc.gc.ca/e/45665.html> [28 juillet 2013].
50. Zitnay GA, Zitnay KM, Povlishock JT, Hall ED, Marion DW, Trudel T, et al. Traumatic brain injury research priorities: The conemaugh international brain injury symposium. *Journal of neurotrauma*. 2008 01 Oct;25 (10):1135-52.
51. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995 Nov 22-29;274(20):1591-8. PubMed PMID: 7474243. Epub 1995/11/22. eng.
52. Ardolino A, Sleat G, Willett K. Outcome measurements in major trauma--results of a consensus meeting. *Injury*. 2012 Oct;43(10):1662-6. PubMed PMID: 22695320. Epub 2012/06/15. eng.
53. Bond MR, Jennett WB, Brooks DN, McKinlay W. The nature of physical, mental and social deficits contributing to the categories of good recovery, moderate and severe disability in the Glasgow Global Outcome Scale. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1979;28(1):126-7. PubMed PMID: 158286. Epub 1979/01/01. eng.
54. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4. PubMed PMID: 46957. Epub 1975/03/01. eng.
55. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta neurochirurgica*. 2010 January;152 (1):1-17.
56. Neil-Dwyer G, Lang DA, Davis A. Outcome from complex neurosurgery: an evidence based approach. *Acta neurochirurgica*. 2000;142(4):367-71. PubMed PMID: 10883331. Epub 2000/07/07. eng.
57. Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of neurotrauma*. 1998 Aug;15(8):587-97. PubMed PMID: 9726258. Epub 1998/09/03. eng.
58. Wilson JT, Sliker FJ, Legrand V, Murray G, Stocchetti N, Maas AI. Observer variation in the assessment of outcome in traumatic brain injury: experience from a multicenter, international randomized clinical trial. *Neurosurgery*. 2007 Jul;61(1):123-8; discussion 8-9. PubMed PMID: 17621027. Epub 2007/07/11. eng.
59. Shukla D, Devi BI, Agrawal A. Outcome measures for traumatic brain injury. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011 Jul;113(6):435-41. PubMed PMID: 21440363. Epub 2011/03/29. eng.
60. Kosty JA, Stein SC. Measuring outcome after severe TBI. *Neurol Res*. 2013 Apr;35(3):277-84. PubMed PMID: 23485055. Epub 2013/03/15. eng.
61. von Steinbuechel N, Wilson L, Gibbons H, Muehlan H, Schmidt H, Schmidt S, et al. QOLIBRI overall scale: a brief index of health-related quality of life after traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012 Nov;83(11):1041-7. PubMed PMID: 22851609. Epub 2012/08/02. eng.
62. Geurtsen GJ, van Heugten CM, Martina JD, Geurts AC. Comprehensive rehabilitation programmes in the chronic phase after severe brain injury: a systematic review. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2010 Feb;42(2):97-110. PubMed PMID: 20140404. Epub 2010/02/09. eng.
63. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AIR, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007 Feb;24 (2):329-37.
64. Rocker GM, Cook DJ, Shemie SD. Brief review: Practice variation in end of life care in the ICU: implications for patients with severe brain injury. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2006 Aug;53(8):814-9. PubMed PMID: 16873349. Epub 2006/07/29. eng.
65. Turgeon AF, Lauzier F, Burns KE, Meade MO, Scales DC, Zarychanski R, et al. Determination of neurologic prognosis and clinical decision making in adult patients with severe traumatic brain injury: a survey of Canadian intensivists, neurosurgeons, and neurologists. *Critical care medicine*. 2013 Apr;41(4):1086-93. PubMed PMID: 23385104. Epub 2013/02/07. eng.

66. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):766-72. PubMed PMID: 11274312. Epub 2001/03/29. eng.
67. Naidech AM, Bernstein RA, Bassin SL, Garg RK, Liebling S, Bendok BR, et al. How patients die after intracerebral hemorrhage. *Neurocritical care*. 2009;11(1):45-9. PubMed PMID: 19199079. Epub 2009/02/10. eng.
68. Mayer SA, Kossoff SB. Withdrawal of life support in the neurological intensive care unit. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1602-9. PubMed PMID: 10331685. Epub 1999/05/20. eng.
69. Sise MJ, Sise CB, Thorndike JF, Kahl JE, Calvo RY, Shackford SR. Withdrawal of care: a 10-year perspective at a Level I trauma center. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 May;72(5):1186-93. PubMed PMID: 22673244. Epub 2012/06/08. eng.
70. Cote N, Turgeon AF, Lauzier F, Moore L, Scales DC, Bernard F, et al. Factors associated with the withdrawal of life-sustaining therapies in patients with severe traumatic brain injury: a multicenter cohort study. *Neurocritical care*. 2013 Feb;18(1):154-60. PubMed PMID: 23099846. Epub 2012/10/27. eng.
71. O'Callahan JG, Fink C, Pitts LH, Luce JM. Withholding and withdrawing of life support from patients with severe head injury. *Critical care medicine*. 1995 Sep;23(9):1567-75. PubMed PMID: 7664560. Epub 1995/09/01. eng.
72. Papa L, Robinson G, Oli M, Pineda J, Demery J, Brophy G, et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*. 2008 August;2 (8):937-45.
73. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):232-8. PubMed PMID: 17375987. Epub 2007/03/23. eng.
74. Harrison-Felix C, Kolakowsky-Hayner SA, Hammond FM, Wang R, Englander J, Dams-O'Connor K, et al. Mortality After Surviving Traumatic Brain Injury: Risks Based on Age Groups. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012 Nov;27(6):E45-E56. PubMed PMID: 23131970. Epub 2012/11/08. Eng.
75. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *Journal of neurosurgery*. 2003 Oct;99(4):666-73. PubMed PMID: 14567601. Epub 2003/10/22. eng.
76. Demetriades D, Kuncir E, Velmahos GC, Rhee P, Alo K, Chan LS. Outcome and prognostic factors in head injuries with an admission Glasgow Coma Scale score of 3. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004 Oct;139(10):1066-8. PubMed PMID: 15492144. Epub 2004/10/20. eng.
77. Husson EC, Ribbers GM, Willemse-van Son AH, Verhagen AP, Stam HJ. Prognosis of six-month functioning after moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2010 May;42(5):425-36. PubMed PMID: 20544152. Epub 2010/06/15. eng.
78. Willemse-van Son AH, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ. Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clinical rehabilitation*. 2007 Nov;21(11):1024-37. PubMed PMID: 17984154. Epub 2007/11/07. eng.
79. Frasca D, Tomaszczyk J, McFadyen BJ, Green RE. Traumatic brain injury and post-acute decline: what role does environmental enrichment play? A scoping review. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:31. PubMed PMID: 23616755. Pubmed Central PMCID: PMC3628363. Epub 2013/04/26. eng.
80. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *Journal of neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):270-80. PubMed PMID: 17375991. Epub 2007/03/23. eng.
81. Choi SC, Muizelaar JP, Barnes TY, Marmarou A, Brooks DM, Young HF. Prediction tree for severely head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1991 Aug;75(2):251-5. PubMed PMID: 2072162. Epub 1991/08/01. eng.
82. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Habbema JD, Farace E, Marmarou A, Murray GD, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *Journal of neurotrauma*. 2005 Oct;22(10):1025-39. PubMed PMID: 16238481. Epub 2005/10/22. eng.
83. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004 Jan;75(1):161-2. PubMed PMID: 14707332. Pubmed Central PMCID: PMC1757441. Epub 2004/01/07. eng.
84. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *The Journal of trauma*. 1994 Jan;36(1):89-95. PubMed PMID: 8295256. Epub 1994/01/01. eng.
85. Chaudhuri K, Malham GM, Rosenfeld JV. Survival of trauma patients with coma and bilateral fixed dilated pupils. *Injury*. 2009 Jan;40(1):28-32. PubMed PMID: 19070839. Epub 2008/12/17. eng.
86. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurze T. Prognosis of patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 1979 Apr;4(4):283-9. PubMed PMID: 450225. Epub 1979/04/01. eng.

87. Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, et al. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2217-23. PubMed PMID: 19811093. Epub 2009/10/09. eng.
88. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *The Journal of trauma*. 1993 Feb;34(2):216-22. PubMed PMID: 8459458. Epub 1993/02/01. eng.
89. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):287-93. PubMed PMID: 17375993. Epub 2007/03/23. eng.
90. Rincon F, Kang J, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, Jallo J. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014 Jul;85(7):799-805. PubMed PMID: 23794718. Epub 2013/06/25. eng.
91. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association Between Early Hyperoxia and Worse Outcomes After Traumatic Brain Injury. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012 Jul 16;1-5. PubMed PMID: 22801994. Epub 2012/07/18. Eng.
92. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2001 Oct;136(10):1118-23. PubMed PMID: 11585502. Epub 2001/10/19. eng.
93. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Adding insult to injury: the prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999 Jan;66(1):26-31. PubMed PMID: 9886446. Pubmed Central PMCID: PMC1736190. Epub 1999/01/14. eng.
94. Hiler M, Czosnyka M, Hutchinson P, Balestreri M, Smielewski P, Matta B, et al. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2006 May;104(5):731-7. PubMed PMID: 16703877. Epub 2006/05/18. eng.
95. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, Lewis WA. The Westmead Head Injury Project. Physical and social outcomes following severe head injury. *Br J Neurosurg*. 1993;7(6):643-50. PubMed PMID: 8161426. Epub 1993/01/01. eng.
96. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, Mirza KL, El Falaky OM. Relationship of aggressive monitoring and treatment to improved outcomes in severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2010 May;112(5):1105-12. PubMed PMID: 19747054. Epub 2009/09/15. eng.
97. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Stein SC, Vandelli A. Early predictors of unfavourable outcome in subjects with moderate head injury in the emergency department. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008 May;79(5):567-73. PubMed PMID: 17766433. Epub 2007/09/04. eng.
98. Kakarieka A, Braakman R, Schakel EH. Clinical significance of the finding of subarachnoid blood on CT scan after head injury. *Acta neurochirurgica*. 1994;129(1-2):1-5. PubMed PMID: 7998486. Epub 1994/01/01. eng.
99. Nelson DW, Nystrom H, MacCallum RM, Thornquist B, Lilja A, Bellander BM, et al. Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients and relations to outcome. *Journal of neurotrauma*. 2010 Jan;27(1):51-64. PubMed PMID: 19698072. Epub 2009/08/25. eng.
100. van Dongen KJ, Braakman R, Gelpke GJ. The prognostic value of computerized tomography in comatose head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1983 Dec;59(6):951-7. PubMed PMID: 6631517. Epub 1983/12/01. eng.
101. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287-92. PubMed PMID: 1588618. English.
102. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11(5):230. PubMed PMID: 17980050. Pubmed Central PMCID: PMC2556735. Epub 2007/11/06. eng.
103. Lee SY, Kim SS, Kim CH, Park SW, Park JH, Yeo M. Prediction of outcome after traumatic brain injury using clinical and neuroimaging variables. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2012 Sep;8(3):224-9. PubMed PMID: 23091533. Pubmed Central PMCID: PMC3469804. Epub 2012/10/24. eng.
104. Marino S, Ciurleo R, Bramanti P, Federico A, De Stefano N. 1H-MR spectroscopy in traumatic brain injury. *Neurocritical care*. 2011 Feb;14(1):127-33. PubMed PMID: 20737247. Epub 2010/08/26. eng.
105. Newcombe V, Chatfield D, Outtrim J, Vowler S, Manktelow A, Cross J, et al. Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging: correlations with functional outcome. *PLoS one*. 2011;6(5):e19214. PubMed PMID: 21573228. Pubmed Central PMCID: PMC3087728. Epub 2011/05/17. eng.
106. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, Roig T, Tormos JM, Bargallo N, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury. *JAMA neurology*. 2013 Jul 1;70(7):845-51. PubMed PMID: 23689958. Epub 2013/05/22. eng.

107. Du Y, Li Y, Lan Q. 1H-Magnetic resonance spectroscopy correlates with injury severity and can predict coma duration in patients following severe traumatic brain injury. *Neurology India*. 2011 Sep-Oct;59(5):679-84. PubMed PMID: 22019650. Epub 2011/10/25. eng.
108. Condon B, Oluoch-Olunya D, Hadley D, Teasdale G, Wagstaff A. Early 1H magnetic resonance spectroscopy of acute head injury: four cases. *Journal of neurotrauma*. 1998 Aug;15(8):563-71. PubMed PMID: 9726256. Epub 1998/09/03. eng.
109. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Critical care medicine*. 2003 Mar;31(3):960-7. PubMed PMID: 12627012. Epub 2003/03/11. eng.
110. Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive care medicine*. 2005 Jun;31(6):765-75. PubMed PMID: 15846481. Epub 2005/04/23. eng.
111. Wiedemayer H, Triesch K, Schafer H, Stolke D. Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance. *Brain injury : [BI]*. 2002 Apr;16(4):323-30. PubMed PMID: 11953003. Epub 2002/04/16. eng.
112. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *Journal of neurosurgery*. 1999 Nov;91(5):750-60. PubMed PMID: 10541231. Epub 1999/11/30. eng.
113. Stevens RD, Sutter R. Prognosis in severe brain injury. *Critical care medicine*. 2013 Apr;41(4):1104-23. PubMed PMID: 23528755. Epub 2013/03/27. eng.
114. Tan H, Feng H, Gao L, Huang G, Liao X. Outcome prediction in severe traumatic brain injury with transcranial Doppler ultrasonography. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi / Chinese Medical Association*. 2001 Aug;4(3):156-60. PubMed PMID: 11835721. Epub 2002/02/12. eng.
115. Ojha BK, Jha DK, Kale SS, Mehta VS. Trans-cranial Doppler in severe head injury: Evaluation of pattern of changes in cerebral blood flow velocity and its impact on outcome. *Surgical neurology*. 2005;64(2):174-9.
116. Bouzat P, Oddo M, Payen JF. Transcranial Doppler after traumatic brain injury: is there a role? Current opinion in critical care. 2014 Apr;20(2):153-60. PubMed PMID: 24531654. Epub 2014/02/18. eng.
117. Chesnut RM, Ghajar J, Maas AI, Marion DW, Servadei F, Teasdale GM, et al. Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. *Brain trauma foundation*, 2000.
118. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine*. 1981 Aug;9(8):591-7. PubMed PMID: 7261642. Epub 1981/08/01. eng.
119. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985 Oct;13(10):818-29. PubMed PMID: 3928249. Epub 1985/10/01. eng.
120. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1619-36. PubMed PMID: 1959406. Epub 1991/12/01. eng.
121. Cho DY, Wang YC. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive care medicine*. 1997 Jan;23(1):77-84. PubMed PMID: 9037644. Epub 1997/01/01. eng.
122. Raj R, Skrifvars M, Bendel S, Selander T, Kivisaari R, Siironen J, et al. Predicting six-month mortality of patients with traumatic brain injury: usefulness of common intensive care severity scores. *Crit Care*. 2014;18(2):R60. PubMed PMID: 24708781. Pubmed Central PMCID: PMC4056363. Epub 2014/04/09. eng.
123. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical care medicine*. 1984 Nov;12(11):975-7. PubMed PMID: 6499483. Epub 1984/11/01. eng.
124. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63. PubMed PMID: 8254858. Epub 1993/12/22. eng.
125. Alvarez M, Nava JM, Rue M, Quintana S. Mortality prediction in head trauma patients: performance of Glasgow Coma Score and general severity systems. *Critical care medicine*. 1998 Jan;26(1):142-8. PubMed PMID: 9428557. Epub 1998/01/15. eng.
126. Timmons SD, Bee T, Webb S, Diaz-Arrastia RR, Hesdorffer D. Using the abbreviated injury severity and Glasgow Coma Scale scores to predict 2-week mortality after traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2011 Nov;71(5):1172-8. PubMed PMID: 22071922. Epub 2011/11/11. eng.
127. Foreman BP, Caesar RR, Parks J, Madden C, Gentilello LM, Shafi S, et al. Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2007 Apr;62(4):946-50. PubMed PMID: 17426553. Epub 2007/04/12. eng.
128. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *The Journal of trauma*. 1989 May;29(5):623-9. PubMed PMID: 2657085. Epub 1989/05/01. eng.

129. Zafonte RD, Hammond FM, Mann NR, Wood DL, Millis SR, Black KL. Revised trauma score: an additive predictor of disability following traumatic brain injury? *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 1996 Nov-Dec;75(6):456-61. PubMed PMID: 8985110. Epub 1996/11/01. eng.
130. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma*. 1974 Mar;14(3):187-96. PubMed PMID: 4814394. Epub 1974/03/01. eng.
131. Toschlog EA, MacElligot J, Sagraves SG, Schenarts PJ, Bard MR, Goettler CE, et al. The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. *The American surgeon*. 2003 Jun;69(6):491-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 12852506. Epub 2003/07/11. eng.
132. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. *Trauma Score and the Injury Severity Score*. *The Journal of trauma*. 1987 Apr;27(4):370-8. PubMed PMID: 3106646. Epub 1987/04/01. eng.
133. Moon JH, Seo BR, Jang JW, Lee JK, Moon HS. Evaluation of probability of survival using trauma and injury severity score method in severe neurotrauma patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2013 Jul;54(1):42-6. PubMed PMID: 24044080. Pubmed Central PMCID: PMC3772286. Epub 2013/09/18. eng.
134. Menon DK, Zahed C. Prediction of outcome in severe traumatic brain injury. *Current opinion in critical care*. 2009 Oct;15(5):437-41. PubMed PMID: 19713837. Epub 2009/08/29. eng.
135. Yeoman P, Pattani H, Silcocks P, Owen V, Fuller G. Validation of the IMPACT outcome prediction score using the Nottingham Head Injury Register dataset. *The Journal of trauma*. 2011 Aug;71(2):387-92. PubMed PMID: 21427619. Epub 2011/03/24. eng.
136. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2012 Jan 1;29(1):47-52. PubMed PMID: 21933014. Epub 2011/09/22. eng.
137. Roozenbeek B, Chiu YL, Lingsma HF, Gerber LM, Steyerberg EW, Ghajar J, et al. Predicting 14-day mortality after severe traumatic brain injury: application of the IMPACT models in the brain trauma foundation TBI-trac(R) New York State database. *Journal of neurotrauma*. 2012 May 1;29(7):1306-12. PubMed PMID: 22150207. Pubmed Central PMCID: PMC3335134. Epub 2011/12/14. eng.
138. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Critical care medicine*. 2012 May;40(5):1609-17. PubMed PMID: 22511138. Pubmed Central PMCID: PMC3335746. Epub 2012/04/19. eng.
139. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1957-9. PubMed PMID: 15936423. Epub 2005/06/07. eng.
140. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 Feb 23;336(7641):425-9. PubMed PMID: 18270239. Pubmed Central PMCID: PMC2249681. Epub 2008/02/14. eng.
141. Bakay RA, Ward AA, Jr. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *Journal of neurosurgery*. 1983 Jan;58(1):27-37. PubMed PMID: 6847906. Epub 1983/01/01. eng.
142. Sharma R, Laskowitz DT. Biomarkers in traumatic brain injury. *Current neurology and neuroscience reports*. 2012 Oct;12(5):560-9. PubMed PMID: 22811071. Epub 2012/07/20. eng.
143. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and biophysical research communications*. 1965 Jun 9;19(6):739-44. PubMed PMID: 4953930. Epub 1965/06/09. eng.
144. Isobe T, Tsugita A, Okuyama T. The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *Journal of neurochemistry*. 1978 Apr;30(4):921-3. PubMed PMID: 650234. Epub 1978/04/01. eng.
145. Donato R. S-100 proteins. *Cell calcium*. 1986 Jun;7(3):123-45. PubMed PMID: 3521884. Epub 1986/06/01. eng.
146. Beaudoux J, Dequen L, Foglietti M. [Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology]. *Annales de biologie clinique*. 1999 May;57(3):261-72. PubMed PMID: 10377476. Epub 1999/06/23. La proteine S-100beta: un nouveau marqueur biologique de pathologie cerebrale. fre.
147. Einav S, Itshayek E, Kark JD, Ovadia H, Weiniger CF, Shoshan Y. Serum S100B levels after meningioma surgery: A comparison of two laboratory assays. *BMC Clinical Pathology*. 2008;8 (1)(9). PubMed PMID: 2008457601. English.
148. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin*. 1995;37(4):417-29. PubMed PMID: 7620916. Epub 1995/01/01. eng.
149. Kligman D, Marshak DR. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985 Oct;82(20):7136-9. PubMed PMID: 3863143. Pubmed Central PMCID: PMC391325. Epub 1985/10/01. eng.

150. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991 May 1;88(9):3554-8. PubMed PMID: 1902567. Pubmed Central PMCID: PMC51490. Epub 1991/05/01. eng.
151. Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M. The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Progress in brain research*. 2007;161:317-25. PubMed PMID: 17618987. Epub 2007/07/10. eng.
152. Mariggio MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fano G. The brain protein S-100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994 May;60(1):29-35. PubMed PMID: 7519760. Epub 1994/05/01. eng.
153. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001 Jul;33(7):637-68. PubMed PMID: 11390274. Epub 2001/06/08. eng.
154. Kato K, Kimura S. S100ao (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochimica et biophysica acta*. 1985 Oct 17;842(2-3):146-50. PubMed PMID: 4052452. Epub 1985/10/17. eng.
155. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clinical chemistry*. 1998 May;44(5):1056-8. PubMed PMID: 9590385. Epub 1998/05/20. eng.
156. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997 Oct;11(6):699-703. PubMed PMID: 9327308. Epub 1997/11/05. eng.
157. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, et al. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2002 Dec;30 (12):2669-74. PubMed PMID: 12483057. English.
158. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand*. 2001 Mar;103(3):175-9. PubMed PMID: 11240565. Epub 2001/03/10. eng.
159. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 1999;14 (2-3):109-14.
160. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta neurochirurgica*. 1998;140 (8):787-92. PubMed PMID: 1998309029. English.
161. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *Journal of neurotrauma*. 2000 Feb;17 (2):113-22.
162. Muller B, Evangelopoulos DS, Bias K, Wildisen A, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. *Emerg Med J*. 2011 Nov;28(11):938-40. PubMed PMID: 20961930. Epub 2010/10/22. eng.
163. Topolovec-Vranic J, Pollmann-Mudryj MA, Ouchterlony D, Klein D, Spence J, Romaschin A, et al. The value of serum biomarkers in prediction models of outcome after mild traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2011 Nov;71(5 Suppl 1):S478-86. PubMed PMID: 22072007. Epub 2011/12/17. eng.
164. Ellis EF, McKinney JS, Willoughby KA, Liang S, Povlishock JT. A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes. *Journal of neurotrauma*. 1995 Jun;12(3):325-39. PubMed PMID: 7473807. Epub 1995/06/01. eng.
165. Ciccarelli R, Di Iorio P, Bruno V, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, et al. Activation of A(1) adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100beta protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999 Sep;27(3):275-81. PubMed PMID: 10457374. Epub 1999/08/24. eng.
166. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;33(1):47-54. PubMed PMID: 22133844. Epub 2011/12/03. eng.
167. Sienkiewicz-Jarosz H, Galecka-Wolska M, Bidzinski A, Turzynska D, Sobolewska A, Lipska B, et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2009 Mar-Apr;43(2):126-33. PubMed PMID: 19484689. Epub 2009/06/02. eng.
168. Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, Kouyialis A, Sakas DE, Mendelow AD. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*. 2007 Mar;149(3):231-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 17242846. Epub 2007/01/24. eng.

169. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakada Ta, et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009 August;80 (8):870-5. PubMed PMID: 2009336859. English.
170. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Frontiers in neurology*. 2012;3:144. PubMed PMID: 23130015. Pubmed Central PMCID: PMC3486976. Epub 2012/11/07. eng.
171. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2006 Jul;34(7):1967-74. PubMed PMID: 16607230. Epub 2006/04/12. eng.
172. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, Acemoglu H, Akoz A, Turkyilmaz S, et al. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *The American journal of emergency medicine*. 2010 Jan;28(1):61-7. PubMed PMID: 20006203. Epub 2009/12/17. eng.
173. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC neurology*. 2009;9:21. PubMed PMID: 19473521. Pubmed Central PMCID: PMC2695414. Epub 2009/05/29. eng.
174. Vos MJ, Postma TJ, Martens F, Uitdehaag BM, Blankenstein MA, Vandertop WP, et al. Serum levels of S-100B protein and neuron-specific enolase in glioma patients: a pilot study. *Anticancer Res*. 2004 Jul-Aug;24(4):2511-4. PubMed PMID: 15330206. Epub 2004/08/28. eng.
175. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Mar;49(3):409-24. PubMed PMID: 21303299. Epub 2011/02/10. eng.
176. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *Journal of neuroinflammation*. 2010;7:6. PubMed PMID: 20105309. Pubmed Central PMCID: PMC2832635. Epub 2010/01/29. eng.
177. Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, et al. Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2005 Jul;112(7):933-48. PubMed PMID: 15937638. Epub 2005/06/07. eng.
178. Mitosek-Szewczyk K, Gordon-Krajcer W, Flis D, Stelmasiak Z. Some markers of neuronal damage in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients in relapse. *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*. 2011;49(3):191-6. PubMed PMID: 22101952. Epub 2011/11/22. eng.
179. Unden J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(1):10-3. PubMed PMID: 15000552. Epub 2004/03/06. eng.
180. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemela O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2004 Jun;56 (6):1229-34. PubMed PMID: 2004297470. English.
181. Kruijff S, Hoekstra HJ. The current status of S-100B as a biomarker in melanoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012 Apr;38(4):281-5. PubMed PMID: 22240030. Epub 2012/01/14. eng.
182. Fletcher L, Rider CC, Taylor CB. Enolase isoenzymes. III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase. *Biochimica et biophysica acta*. 1976 Nov 8;452(1):245-52. PubMed PMID: 990313. Epub 1976/11/08. eng.
183. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*. 2005 Aug;24(2):119-23. PubMed PMID: 16044081. Epub 2005/07/27. eng.
184. Sedoris KC, Thomas SD, Miller DM. Hypoxia induces differential translation of enolase/MBP-1. *BMC cancer*. 2010;10:157. PubMed PMID: 20412594. Pubmed Central PMCID: PMC2873388. Epub 2010/04/24. eng.
185. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annual review of neuroscience*. 1987;10:269-95. PubMed PMID: 3551759. Epub 1987/01/01. eng.
186. Stern P, Bartos V, Uhrova J, Bezdickova D, Vanickova Z, Tichy V, et al. Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2007;28(2):84-92. PubMed PMID: 17259755. Epub 2007/01/30. eng.
187. Zhang E, Brewer JM, Minor W, Carreira LA, Lebioda L. Mechanism of enolase: the crystal structure of asymmetric dimer enolase-2-phospho-D-glycerate/enolase-phosphoenolpyruvate at 2.0 A resolution. *Biochemistry*. 1997 Oct 14;36(41):12526-34. PubMed PMID: 9376357. Epub 1997/11/05. eng.
188. Kirino T, Brightman MW, Oertel WH, Schmechel DE, Marangos PJ. Neuron-specific enolase as an index of neuronal regeneration and reinnervation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1983 May;3(5):915-23. PubMed PMID: 6842284. Epub 1983/05/01. eng.

189. Pickel VM, Reis DJ, Marangos PJ, Zomzely-Neurath C. Immunocytochemical localization of nervous system specific protein (NSP-R) in rat brain. *Brain research*. 1976 Mar 19;105(1):184-7. PubMed PMID: 1252955. Epub 1976/03/19. eng.
190. Rodriguez-Nunez A, Cid E, Eiris J, Rodriguez-Garcia J, Camina F, Rodriguez-Segade S, et al. Neuron-specific enolase levels in the cerebrospinal fluid of neurologically healthy children. *Brain & development*. 1999 Jan;21(1):16-9. PubMed PMID: 10082247. Epub 1999/03/19. eng.
191. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005 May;12(5):369-74. PubMed PMID: 15804267. Epub 2005/04/05. eng.
192. Graham MR, Myers T, Evans P, Davies B, Cooper SM, Bhattacharya K, et al. Direct hits to the head during amateur boxing is associated with a rise in serum biomarkers for brain injury. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011 Jan-Mar;24(1):119-25. PubMed PMID: 21496394. Epub 2011/04/19. eng.
193. Stalnacke BM, Ohlsson A, Tegner Y, Sojka P. Serum concentrations of two biochemical markers of brain tissue damage S-100B and neurone specific enolase are increased in elite female soccer players after a competitive game. *British journal of sports medicine*. 2006 Apr;40(4):313-6. PubMed PMID: 16556784. Pubmed Central PMCID: PMC2577522. Epub 2006/03/25. eng.
194. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta neurochirurgica*. 1992;115(3-4):106-11. PubMed PMID: 1605077. Epub 1992/01/01. eng.
195. Kaca-Orynska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2010 Sep-Oct;44(5):459-63. PubMed PMID: 21082487. Epub 2010/11/18. eng.
196. Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2011;11:48. PubMed PMID: 21824428. Pubmed Central PMCID: PMC3161948. Epub 2011/08/10. eng.
197. Mortberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011 Jan;82(1):26-31. PubMed PMID: 21071131. Epub 2010/11/13. eng.
198. Topjian AA, Berg RA, Bierens JJ, Branche CM, Clark RS, Friberg H, et al. Brain resuscitation in the drowning victim. *Neurocritical care*. 2012 Dec;17(3):441-67. PubMed PMID: 22956050. Epub 2012/09/08. eng.
199. Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2001 Nov;7(11):964-70. PubMed PMID: 11699032. Epub 2001/11/08. eng.
200. Song TJ, Choi YC, Lee KY, Kim WJ. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis. *Yonsei medical journal*. 2012 Nov 1;53(6):1068-72. PubMed PMID: 23074103. Pubmed Central PMCID: PMC3481374. Epub 2012/10/18. eng.
201. Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):122-5. PubMed PMID: 8635421. Epub 1996/02/01. eng.
202. Hall RJ, Shenkin SD, Maclullich AM. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011;32(2):79-93. PubMed PMID: 21876357. Epub 2011/08/31. eng.
203. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2005 Aug;107(5):355-60. PubMed PMID: 16023527. Epub 2005/07/19. eng.
204. Planche V, Brochet C, Bakkouch A, Bernard M. [Importance of hemolysis on neuron-specific enolase measurement]. *Annales de biologie clinique*. 2010 Mar-Apr;68(2):239-42. PubMed PMID: 20348052. Epub 2010/03/30. Importance de l'hémolyse sur le dosage de l'énolase neurospécifique (NSE). fre.
205. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1215-7. PubMed PMID: 16232088. Epub 2005/10/20. eng.
206. Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):4-12. PubMed PMID: 14734444. Epub 2004/01/22. eng.
207. Terada T. Composite carcinoid and small cell carcinoma of the duodenum. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010 Nov;45(11):1387-92. PubMed PMID: 20645674. Epub 2010/07/22. eng.
208. Franjevic A, Pavicevic R, Bubanovic G. Differences in initial NSE levels in malignant and benign diseases of the thoracic wall. *Clinical laboratory*. 2012;58(3-4):245-52. PubMed PMID: 22582497. Epub 2012/05/16. eng.

209. Cooper EH. Neuron-specific enolase. *The International journal of biological markers*. 1994 Oct-Dec;9(4):205-10. PubMed PMID: 7836797. Epub 1994/10/01. eng.
210. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2011 Oct;18 Suppl 1:S17-25. PubMed PMID: 22005113. Epub 2011/10/26. eng.
211. Carney NA. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Methods. Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S3-6. PubMed PMID: 17511542. Epub 2007/05/22. eng.
212. Jacka MJ, Roze Des Ordon A, Zygun D. Severe head injury: clinicians' awareness of the literature. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2008 Sep;35(4):458-71. PubMed PMID: 18973063. Epub 2008/11/01. eng.
213. Helmick K, Baugh L, Lattimore T, Goldman S. Traumatic brain injury: next steps, research needed, and priority focus areas. *Military medicine*. 2012 Aug;177(8 Suppl):86-92. PubMed PMID: 22953445. Epub 2012/09/08. eng.
214. Lei J, Gao G, Jiang J. Acute traumatic brain injury: is current management evidence based? An empirical analysis of systematic reviews. *Journal of neurotrauma*. 2013 Apr 1;30(7):529-37. PubMed PMID: 23151044. Epub 2012/11/16. eng.
215. Ragnarsson KT. Traumatic brain injury research since the 1998 NIH Consensus Conference: accomplishments and unmet goals. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006 Sep-Oct;21(5):379-87. PubMed PMID: 16983223. Epub 2006/09/20. eng.
216. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2006 Jul;21 (4):315-33. PubMed PMID: 2006400882. English.
217. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010 Jan;7(1):100-14. PubMed PMID: 20129502. Epub 2010/02/05. eng.
218. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(4):R121. PubMed PMID: 19624826. Pubmed Central PMCID: PMC2750170. Epub 2009/07/25. eng.
219. Menon DK. Unique challenges in clinical trials in traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2009 Jan;37 (1 Suppl):S129-35.
220. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. Ratio of geometric means to analyze continuous outcomes in meta-analysis: comparison to mean differences and ratio of arithmetic means using empiric data and simulation. *Statistics in medicine*. 2012 Jul 30;31(17):1857-86. PubMed PMID: 22438170. Epub 2012/03/23. eng.
221. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: An analytic survey. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2005 Jul;12 (4):481-5.
222. Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med*. 2004 Jun 9;2:23. PubMed PMID: 15189561. Pubmed Central PMCID: PMC441418. Epub 2004/06/11. eng.
223. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005 Aug;41(12):1690-6. PubMed PMID: 16043346. Epub 2005/07/27. eng.
224. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36. PubMed PMID: 22007046. Epub 2011/10/19. eng.
225. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 20 Oct;370 (9596):1453-7.
226. Giacompo S, Bramanti P, Barresi M, Celi D, Foti Cuzzola V, Palella E, et al. Predictive biomarkers of recovery in traumatic brain injury. *Neurocritical care*. 2012 Jun;16(3):470-7. PubMed PMID: 22528282. Epub 2012/04/25. eng.
227. group Ccct. [5 août 2013]. Available from: <http://www.ccctg.ca>.

6. ANNEXES

6.1 Glasgow coma scale (GCS)

Description	Score associé
Ouverture des yeux	
Spontanée	4
À la voix	3
À la douleur	2
Aucune	1
Réponse motrice	
À la demande	6
Localise la douleur	5
Retire à la douleur	4
Position de décortication	3
Position de décérébration	2
Aucun mouvement	1
Réponse verbale	
Orientée	5
Confuse	4
Mots inappropriés	3
Sons incompréhensibles	2
Aucune	1

Traduction libre tirée de : Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.

6.2 Glasgow outcome scale (GOS)

Score	Description
1	Décès
2	Décès neurologique
3	Déficits fonctionnels graves
4	Déficits fonctionnels modérés
5	Déficits fonctionnels légers ou absence de déficit

Traduction libre tirée de : Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975 Mar 1;1(7905):480-4. (54)

6.3 Glasgow outcome scale extended (GOSE)

Score	Description
1	Décès
2	Mort cérébrale
3	Déficits fonctionnels graves / catégorie faible
4	Déficits fonctionnels graves / catégorie élevée
5	Déficits fonctionnels modérés / catégorie faible
6	Déficits fonctionnels modérés / catégorie élevée
7	Bonne récupération / catégorie faible
8	Bonne récupération / catégorie élevée

Traduction libre tirée de : Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. Journal of neurotrauma. 1998 Aug;15(8):587-97. (57)

6.4 MEDLINE research strategy

1. ((brain injury*[TIAB] OR brain injuries [TIAB] OR brain injured [TIAB] OR brain injure [TIAB] OR brain injures [TIAB] OR brain trauma [TIAB] OR brain traumas [TIAB] OR brain traumatic* [TIAB] OR brain[TIAB] OR brain[TIAB] OR

brains injury* [TIAB] OR brains injuries [TIAB] OR brains injured [TIAB] OR brains injure [TIAB] OR brains injures [TIAB] OR brains trauma [TIAB] OR brains traumas [TIAB] OR brains traumatic* [TIAB] OR brains[TIAB] OR brains[TIAB] OR

brainstem* injury* [TIAB] OR brainstem* injuries [TIAB] OR brainstem* injured [TIAB] OR brainstem* injure [TIAB] OR brainstem* injures [TIAB] OR brainstem* trauma [TIAB] OR brainstem* traumas [TIAB] OR brainstem* traumatic* [TIAB] OR brainstem*[TIAB] OR brainstem*[TIAB] OR

head injury* [TIAB] OR head injuries [TIAB] OR head injured [TIAB] OR head injure [TIAB] OR head injures [TIAB] OR head trauma [TIAB] OR head traumas [TIAB] OR head traumatic* [TIAB] OR head[TIAB] OR head[TIAB] OR

heads[TIAB] OR heads injuries [TIAB] OR heads injured [TIAB] OR heads injure [TIAB] OR heads injures [TIAB] OR heads trauma [TIAB] OR heads traumas [TIAB] OR heads traumatic* [TIAB] OR heads[TIAB] OR heads[TIAB] OR

craniocerebral* injury* [TIAB] OR craniocerebral* injuries [TIAB] OR craniocerebral* injured [TIAB] OR craniocerebral* injure [TIAB] OR craniocerebral* injures [TIAB] OR craniocerebral* trauma [TIAB] OR craniocerebral* traumas [TIAB] OR craniocerebral* traumatic* [TIAB] OR craniocerebral*[TIAB] OR craniocerebral*[TIAB] OR

intracrani* injury* [TIAB] OR intracrani* injuries [TIAB] OR intracrani* injured [TIAB] OR intracrani* injure [TIAB] OR intracrani* injures [TIAB] OR intracrani* trauma [TIAB] OR intracrani* traumas [TIAB] OR intracrani* traumatic* [TIAB] OR intracrani*[TIAB] OR intracrani*[TIAB] OR

intra-crani* injury* [TIAB] OR intra-crani* injuries [TIAB] OR intra-crani* injured [TIAB] OR intra-crani* injure [TIAB] OR intra-crani* injures [TIAB] OR intra-crani* trauma [TIAB] OR intra-crani* traumas [TIAB] OR intra-crani* traumatic* [TIAB] OR intra-crani*[TIAB] OR intra-crani*[TIAB] OR

intercrani* injury* [TIAB] OR intercrani* injuries [TIAB] OR intercrani* injured [TIAB] OR intercrani* injure [TIAB] OR intercrani* injures [TIAB] OR intercrani* trauma [TIAB] OR intercrani* traumas [TIAB] OR intercrani* traumatic* [TIAB] OR intercrani*[TIAB] OR intercrani*[TIAB] OR

inter-crani* injury* [TIAB] OR inter-crani* injuries [TIAB] OR inter-crani* injured [TIAB] OR inter-crani* injure [TIAB] OR inter-crani* injures [TIAB] OR inter-crani* trauma [TIAB] OR inter-crani* traumas [TIAB] OR inter-crani* traumatic* [TIAB] OR inter-crani*[TIAB] OR inter-crani*[TIAB] OR

cerebr* injury* [TIAB] OR cerebr* injuries [TIAB] OR cerebr* injured [TIAB] OR cerebr* injure [TIAB] OR cerebr* injures [TIAB] OR cerebr* trauma [TIAB] OR cerebr* traumas [TIAB] OR cerebr* traumatic* [TIAB] OR cerebr*[TIAB] OR cerebr*[TIAB] OR

cerebel* injury* [TIAB] OR cerebel* injuries [TIAB] OR cerebel* injured [TIAB] OR cerebel* injure [TIAB] OR cerebel* injures [TIAB] OR cerebel* trauma [TIAB] OR cerebel* traumas [TIAB] OR cerebel* traumatic* [TIAB] OR cerebel*[TIAB] OR cerebel*[TIAB] OR

forebrain* injury* [TIAB] OR forebrain* injuries [TIAB] OR forebrain* injured [TIAB] OR forebrain* injure [TIAB] OR forebrain* injures [TIAB] OR forebrain* trauma [TIAB] OR forebrain* traumas [TIAB] OR forebrain* traumatic* [TIAB] OR forebrain*[TIAB] OR forebrain*[TIAB] AND

(injury*[TIAB] OR injuries[TIAB] OR injured[TIAB] OR injure[TIAB] OR injures[TIAB] OR trauma[TIAB] OR traumas[TIAB] OR traumatic*[TIAB] OR traumato*[TIAB] OR damag*[TIAB])) OR

TBI[TIAB] OR Glasgow coma scale[TIAB] OR GCS[TIAB] OR

CranioCerebral Trauma[MeSH:noexp] OR Brain Injuries[Mesh:NoExp] OR Brain Hemorrhage, Traumatic[Mesh] OR Diffuse Axonal Injury[Mesh:NoExp] OR Coma, Post-Head Injury[Mesh:NoExp] OR Head Injuries, Closed[Mesh:NoExp] OR Intracranial Hemorrhage, Traumatic[Mesh] OR Glasgow coma scale[Mesh]

2. biomarker*[TIAB] OR biologic marker*[TIAB] OR biological marker*[TIAB] OR biochemical marker*[TIAB] OR laboratory marker*[TIAB] OR immunological marker*[TIAB] OR immune marker*[TIAB] OR serum marker*[TIAB] OR clinical marker*[TIAB] OR surrogate end point*[TIAB] OR surrogate endpoint*[TIAB] OR Biological Markers[MeSH] OR

neuronal protein*[TIAB] OR nerve tissue protein*[TIAB] OR Nerve Tissue Proteins[MeSH] OR

astrocyte protein*[TIAB] OR

S-100*[TIAB] OR S100*[TIAB] OR S100 proteins[NM] OR S100 Proteins[MeSH] OR

GFAP[TIAB] OR glial protein*[TIAB] OR glial fibrillary acidic protein*[TIAB] OR glial intermediate filament protein*[TIAB] OR astroprotein*[TIAB] OR GFA-protein*[TIAB] OR Glial Fibrillary Acidic Protein[MeSH] OR

NSE[TIAB] OR neuron specific enolase*[TIAB] OR gamma-enolase*[TIAB] OR enolase 2[TIAB] OR nervous system specific enolase*[TIAB] OR phosphopyruvate hydratase*[TIAB] OR Phosphopyruvate Hydratase[Mesh] OR

MBP[TIAB] OR myelin basic protein*[TIAB] OR encephalitogenic basic protein*[TIAB] OR neuritogenic protein*[TIAB] OR Myelin Basic Proteins[MeSH] OR

CK[TIAB] OR creatine kinase*[TIAB] OR brain creatine kinase*[TIAB] OR BB creatine kinase*[TIAB] OR Creatine Kinase[MeSH:NoExp] OR Creatine Kinase, BB Form[Mesh] OR

PCT[TIAB] OR procalcitonin*[TIAB] OR calcitonin precursor polyprotein[TIAB] OR Procalcitonin[NM] OR

B-APP[TIAB] OR amyloid beta protein precursor*[TIAB] OR beta amyloid protein precursor*[TIAB] OR protease nexin II[TIAB] OR protease nexin 2[TIAB] OR amyloid beta precursor*[TIAB] OR beta amyloid precursor*[TIAB] OR Amyloid beta-Protein Precursor[Mesh] OR

NAA[TIAB] OR N-AA[TIAB] OR N-acetylaspartate[TIAB] OR N-acetyl-L-aspartate[TIAB] OR N-acetyl aspartate[TIAB] OR N-acetylaspartic acid[TIAB] OR Aspartic Acid[Mesh:NoExp] OR

C-tau[TIAB] OR cleaved-tau[TIAB] OR tau protein*[TIAB] OR tau Proteins[MeSH] OR

TGF*[TIAB] OR transforming growth factor*[TIAB] OR Transforming Growth Factors[Mesh:NoExp] OR Transforming Growth Factor beta[Mesh] OR

caspase*[TIAB] OR CASP3[TIAB] OR CASP-3[TIAB] OR apopain[TIAB] OR procaspase-3[TIAB] OR pro-caspase-3[TIAB] OR Caspases[Mesh:NoExp] OR Caspase 3[Mesh] OR

calpain*[TIAB] OR calcium-activated protease*[TIAB] OR calcium-dependent neutral proteinase*[TIAB] OR desminase*[TIAB] OR Ca²⁺-activated protease*[TIAB] OR calcium-activated neutral proteinase*[TIAB] OR Calpain[Mesh] OR

albumin*[TIAB] OR Serum Albumin[MeSH:noexp] OR

troponin*[TIAB] OR Troponin[MeSH] OR

arterial lactate[TIAB] OR lactic acid[TIAB] OR Lactic Acid[MeSH] OR

UCH-L1[TIAB] OR UCHL1[TIAB] OR ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase I-1[TIAB] OR ubiquitin c-terminal hydrolase*[TIAB] OR ubiquitin carboxy-terminal esterase*[TIAB] OR ubiquitin thioesterase*[TIAB] OR Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L-1, human[NM] OR UCHL1 Protein, human[NM] OR Ubiquitin[Mesh] OR Ubiquitin Thioesterase[Mesh] OR

SBDP[TIAB] OR SBDP150[TIAB] OR SBDP145[TIAB] OR SBDP120[TIAB] OR SBDP[NM] OR Spectrin[Mesh] OR

NF-H[TIAB] OR NFH[TIAB] OR NFP-200[TIAB] OR NFP200[TIAB] OR hyperphosphorylated neurofilament*[TIAB] OR neurofilament protein*[TIAB] OR neurofilament H protein*[TIAB] OR neurofilament triplet protein*[TIAB] OR Neurofilament Protein H[NM] OR Neurofilament Proteins[Mesh] OR

SCGN[TIAB] OR SEGN[TIAB] OR setagin[TIAB] OR secretagoin[TIAB] OR EF-hand calcium binding protein*[TIAB] OR SCGN Protein, human[NM] OR

CalB[TIAB] OR calcium-binding protein*[TIAB] OR Calcium-Binding Proteins[Mesh] OR

Hsp70*[TIAB] OR Hsp-70*[TIAB] OR heat shock protein*[TIAB] OR HSP70 Heat-Shock Proteins[Mesh] OR

NMDA*[TIAB] OR N Methylaspartate Receptor*[TIAB] OR N-methyl D-aspartate receptor*[TIAB] OR N-methyl D-aspartic acid receptor*[TIAB] OR (glutamate receptor*[TIAB] AND ionotropic[TIAB]) OR NR2A protein*[TIAB] OR glutamate receptor epsilon 1[TIAB] OR GluRepsilon1[TIAB] OR GLUN2A receptor*[TIAB] OR NR2B protein*[TIAB] OR glutamate receptor epsilon 2[TIAB] OR Glurepsilon2[TIAB] OR GLUN2B receptor*[TIAB] OR NR2A NMDA Receptor[NM] OR N-Methyl D-Aspartate Receptor Subtype 2A[NM] OR NR2B NMDA Receptor[NM] OR NMDA Receptor 2B[NM] OR Receptors, N-Methyl-D-Aspartate[Mesh] OR

EMAP-II[TIAB] OR EMAPII[TIAB] OR EMAP-2[TIAB] OR EMAP2[TIAB] OR multisynthetase complex auxiliary component p43[TIAB] OR p43 protein*[TIAB] OR endothelial monocyte-activating polypeptide*[TIAB] OR small inducible cytokine subfamily E[TIAB] OR Small Inducible Cytokine Subfamily E, member 1[NM] OR

IL-6[TIAB] OR IL6[TIAB] OR interleukin-6[TIAB] OR Interleukin-6*[NM] OR Interleukin-6[Mesh] OR

IL-8[TIAB] OR IL8[TIAB] OR interleukin-8[TIAB] OR Interleukin-8*[NM] OR Interleukin-8[Mesh] OR

IL-10[TIAB] OR IL10[TIAB] OR interleukin-10[TIAB] OR Interleukin-10*[NM] OR Interleukin-10[Mesh] OR

TNF-alpha[TIAB] OR TNFalpha[TIAB] OR TNF[TIAB] OR tumor necrosis factor*[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor*[NM] OR Tumor Necrosis Factor-alpha[Mesh] OR

MMP9*[TW] OR MMP-9*[TW] OR matrix metalloproteinase-9*[TW] OR matrix metalloproteinase-9*[TW] OR Matrix Metalloproteinase 9[Mesh] OR

MAP2*[TW] OR MAP-2*[TW] OR microtubule-associated protein 2*[TW] OR Microtubule-Associated Proteins[Mesh] OR

L-arginine[TW] OR Arginine[Mesh] OR

citrulline*[TW] OR Citrulline[Mesh] OR

ornithine*[TW] OR Ornithine[Mesh] OR

hydroxyproline*[TW] OR Hydroxyproline[Mesh] OR

creatinine*[TW] OR Creatinine[Mesh] OR

FABP*[TW] OR fatty acid-binding protein*[TW] OR Fatty Acid-Binding Proteins[Mesh] OR

ICAM-1*[TW] OR ICAM1*[TW] OR CD54[TW] OR intercellular Adhesion Molecule*[TW] OR Intercellular Adhesion Molecule-1[Mesh] OR

cAMP[TW] OR cyclic AMP[TW] OR cyclic AMPs[TW] OR adenosine cyclic monophosphate*[TW] OR cyclic adenosine monophosphate*[TW] OR Cyclic AMP[Mesh] OR

F2-isoprostane*[TW] OR F2-Isoprostanes[Mesh]

3. incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]

4. #1 AND #2 AND #3

5. animals[mh] NOT humans[mh]

6. #4 not #5

6.5 Methodological quality evaluation: tool for studies of prognostic test (adapted from QUADAS-2 and REMARK)

Methodological quality evaluation: tool for studies of prognostic test (adapted from QUADAS-2 and REMARK)

Domain	Patient Selection	Prognostic markers	Outcome	Flow	Timing	Confounding
Description	Describe methods of patient selection Describe included patients (previous testing, presentation, intended use of index test, and setting)	Describe the prognostic marker and how it was conducted and interpreted	Describe the outcome measurement and how it was conducted and interpreted	Describe any patients who did not had the prognostic markers measured or for whom outcome was not measured or who were excluded from the 2 X 2 table (refer to flow diagram)	Describe the interval and any interventions between prognostic markers and the outcome measurement	Describe any method used to control for potential confounding
Signaling questions (yes, no, or unclear)	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Was a case-control design avoided? Did the study avoid inappropriate exclusions?	Were the prognostic marker results interpreted without knowledge of clinical data? (blinding) If a threshold was used, was it prespecified?	Was the outcome measurement adequate? Did all patients had their outcome evaluated the same way? Were the outcome results interpreted without knowledge of the results of the prognostic markers? (blinding)	Did all patients have outcome measured? Were all patients included in the analysis? (lost to follow-up? withdrawal? patients not tested? missing data? etc.)	Was there an appropriate interval between prognostic marker and outcome measurement? (sufficient time for outcome to occur?)	Did the study controlled for potential confounders?
Risk of bias (high, low, or unclear)	Could the selection of patients have introduced bias?	Could the conduct or interpretation of the prognostic marker have introduced bias?	Could the outcome measurement, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Could the patient flow have introduced bias?	Could the timing have introduced bias?	Confusion bias?
Concerns about applicability (high, low, or unclear)	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Are there concerns that the prognostic marker, its conduct, or its interpretation differ from the review question?	Are there concerns that the outcome measure does not match the review question? (not clearly reported according to prognostic marker results or different dichotomisation of scales, etc.)			