

SYNTHÈSE

INTÉRÊT DES BIOMARQUEURS POUR EXCLURE LES LÉSIONS CÉRÉBRALES EN CAS DE TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER



SYNTHÈSE

INTÉRÊT DES BIOMARQUEURS POUR EXCLURE LES LÉSIONS CÉRÉBRALES EN CAS DE TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER

LORENA SAN MIGUEL, NADIA BENHAMED, CARL DEVOS, NICOLAS FAIRON, DOMINIQUE ROBERFROID



■ PRÉFACE

Ce matin, Johanne a été surprise par les premières gelées nocturnes. Elle était en route vers son travail, la roue avant de son vélo a glissé sur le sol givré et elle est tombée. Comme elle avait brièvement perdu connaissance et qu'elle avait une blessure au front, les témoins de l'accident ont appelé les secours et Johanne a finalement atterri aux urgences. Malgré une anamnèse et un examen clinique plutôt rassurants, restait quand même la question de la possibilité d'une atteinte cérébrale. C'est à ce point de l'histoire qu'entre en scène le dosage de la protéine S100B, objet de ce rapport.

Si ce test est négatif, on peut exclure avec une quasi-certitude une lésion cérébrale et par conséquent décider de ne pas faire passer de scanner, ce qui n'est pas sans importance dans le cas d'une jeune femme comme elle, en âge d'avoir des enfants. Malheureusement, l'inverse n'est pas vrai : un test positif ne signe pas nécessairement la présence d'une lésion. Ce test est donc très sensible mais pas suffisamment *spécifique*.

Par conséquent, l'emploi correct de ce test ne doit pas viser à poser un diagnostic de lésion cérébrale, mais 'simplement' à *exclure* un tel diagnostic. Et c'est là que le bât blesse, parce que cette approche va à l'encontre de la démarche habituelle des cliniciens qui, jour après jour, tentent de poser les diagnostics les plus précis possible. Dès lors, comment positionner dans la pratique quotidienne un test dont l'emploi correct est contre-intuitif ? Déjà au cours de notre étude, tant les experts cliniciens consultés que ceux qui ont validé l'étude – tous maîtrisant pourtant parfaitement le sujet – ont sourcillé face à cet écueil conceptuel.

Ce qui semblait très simple en théorie est donc susceptible de poser problème sur le terrain. Un double problème, en réalité. Il y a d'abord le risque que ce test, à l'origine spécifiquement destiné aux traumatisés crâniens symptomatiques nécessitant un CT-scan de contrôle, soit d'emblée intégré à la batterie de tests de routine réalisés chez *tous* les patients victimes de trauma crânien. Ensuite, on peut craindre que tout résultat négatif soit interprété comme un test non concluant, plutôt que comme une assurance qu'il n'y a pas de lésion cérébrale, avec pour conséquence que l'on passerait alors systématiquement au test diagnostique suivant qui est... le scanner. Dans les deux cas, le rapport coût-efficacité qu'on nous a fait miroiter se casserait le nez...

Ce sont là des raisons suffisantes pour que, à côté de l'analyse des performances techniques du test, on se creuse aussi la tête pour trouver les modalités optimales de son introduction dans les pratiques de routine. Bonne lecture !

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RÉSUMÉ

CONTEXTE

Les patients victimes de traumatisme crânien léger (*mild Cranial Trauma* – mCT) présentent un risque faible mais significatif de lésions cérébrales qui doivent être rapidement identifiées et traitées. La tomodensitométrie (CT-scan) est actuellement considérée comme l'examen de référence pour ce diagnostic en raison de sa grande précision dans la détection des lésions consécutives à un traumatisme crânien. Cette technique présente toutefois deux inconvénients : son prix élevé et l'exposition des patients à une irradiation.

L'utilisation de biomarqueurs, en combinaison avec les algorithmes de décision clinique, pourrait permettre d'exclure l'existence de lésions cérébrales sans avoir recours au CT-scan, ce qui permettrait de réserver celui-ci aux cas les plus à risques, et dès lors de diminuer à la fois l'exposition inutile aux radiations et les coûts liés au diagnostic.

MÉTHODES

Une revue systématique a été réalisée pour évaluer la valeur diagnostique des biomarqueurs comparés au CT-scan pour la détection des lésions cérébrales chez les adultes et les enfants victimes de traumatismes crâniens légers.

RÉSULTATS

La majorité des preuves cliniques concernent la protéine S100B.

Il existe des preuves scientifiques de haute qualité que la protéine S100B peut contribuer de manière fiable à exclure la présence de lésions cérébrales après un mCT chez les adultes. Par contre, les preuves relatives à l'exclusion des lésions cérébrales après un mCT chez les enfants sont de faible qualité.

Il n'existe pas suffisamment d'éléments de preuve pour évaluer la précision diagnostique des autres biomarqueurs.

Les deux évaluations économiques identifiées par notre revue de littérature reposent sur des hypothèses pour lesquelles on ne dispose pas encore, à ce jour, de données fiables. Néanmoins, elles illustrent à quel point la



proportion de la population avec un mCT à laquelle le test serait appliqué représente un facteur crucial à prendre en considération.

CONCLUSION

La protéine S100B permet d'exclure avec fiabilité la présence de lésions cérébrales chez l'adulte. En raison du peu de données prospectives claires sur l'usage optimal de la protéine S100B dans la pratique, il est important de bien définir chez quels patients souffrant de mCT elle doit être spécifiquement dosée si l'on veut pouvoir exclure un diagnostic de lésion cérébrale tout en réduisant le nombre global de CT-scans.



■ SYNTHÈSE

1. L'EXCLUSION DES LÉSIONS CÉRÉBRALES EN CAS DE TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER

Messages-clés

Les traumatismes crâniens sont un enjeu de santé public important.

Les traumatismes crâniens légers (*mild cranial trauma*- mCT) constituent la majorité (71% à 98%) des cas de traumatismes crâniens et présentent un risque faible mais réel de complications graves.

La tomodensitométrie (CT-scan) est considérée comme le test de référence pour le diagnostic des lésions cérébrales chez les patients considérés à risque après évaluation clinique. Cependant, l'imagerie par CT-scan reste chère et expose le patient aux risques liés à l'irradiation.

Les biomarqueurs, en combinaison avec les algorithmes cliniques, pourraient contribuer à éviter les CT-scans inutiles.

1.1. Contexte

Un traumatisme crânien est le résultat d'un mouvement violent de la tête ou d'un choc causant un changement bref de l'état cognitif. Dans la littérature scientifique, le terme '*traumatic brain injuries*' (TBI) est utilisé pour faire référence aux traumatismes crâniens. Leurs causes principales sont les chutes, les accidents de roulage, les agressions, la consommation d'alcool, et les accidents sportifs. Les traumatismes crâniens peuvent laisser des séquelles temporaires ou permanentes affectant les fonctions cognitives, physiques ou psychosociales. Ils représentent un des problèmes de santé publique les plus graves à l'échelle mondiale, avec une incidence annuelle pour l'Europe estimée à 262 pour 100 000 habitants¹.

Les populations les plus à risque sont les enfants de moins de 4 ans, les jeunes adultes (moins de 25 ans) et les personnes âgées (plus de 75 ans)¹.

Les traumatismes crâniens sont classés en trois catégories : légers, modérés ou sévères. Cette catégorisation se base le plus souvent sur l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale* - GCS), graduée de 3



à 15, permettant l'évaluation du niveau de conscience et du fonctionnement neurologique des patients après un traumatisme crânien (voir Tableau 1).

Les traumatismes crâniens légers (*mild Cranial Trauma* – mCT), souvent définis par un GCS de 13-15, sont les plus fréquents. Ils constituent 71% à 98% des traumatismes crâniens et sont le sujet de la présente étude.

Malgré un pronostic globalement bon, les patients avec un mCT présentent un risque faible mais réel de lésions cérébrales, dont la prévalence est estimée à 5%^{2, 3}. À côté de la sévérité des lésions, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic global, comme la localisation des lésions, l'âge du patient et son état de santé général.

Dans le cas d'un mCT, la tomodensitométrie (CT-scan) est utilisée chez les patients présentant un risque de lésion cérébrale après une évaluation clinique reposant sur des algorithmes de décision clinique et/ou sur une évaluation non structurée^a. En raison de sa facilité d'accès et de sa haute sensibilité pour la détection des lésions cérébrales, le CT-scan est actuellement considéré comme l'examen diagnostique de référence^b pour détecter les lésions cérébrales suite à un traumatisme crânien. Cet examen présente toutefois deux inconvénients : son prix est élevé et il expose les patients à une irradiation. Il est donc crucial d'évaluer soigneusement le besoin d'y recourir pour les patients avec un mCT afin de réduire toute exposition inutile aux radiations, sans pour autant manquer la présence d'une lésion cérébrale. Dans certains cas, les patients sont placés en observation ou sont hospitalisés pour une courte période dans le but de surveiller leur évolution.

Après une première évaluation clinique, la mesure de certains biomarqueurs pourrait permettre d'identifier avec précision les patients ne nécessitant pas un CT-scan, à la condition que ces tests présentent une haute sensibilité c'est-à-dire qu'un test négatif permette de conclure, avec une quasi-certitude, à l'absence de lésion cérébrale.

^a En Belgique, la mesure dans laquelle les professionnels de la santé appliquent un outil spécifique est, à ce jour, inconnue.

^b Bien que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne soit pas encore considérée comme un gold standard dans ce domaine, elle pourrait le devenir

Aucun biomarqueur n'a été exclu *a priori* de notre revue de la littérature. Cependant, les éléments de preuve se limitaient quasi exclusivement à la protéine S100B.

Tableau 1 – Échelle de coma de Glasgow

Valeur de l'échelle de Coma Glasgow (GCS)	Value
I. RÉPONSE MOTRICE	
Obéit aux ordres	6
Orientée	5
Évitement	4
Flexion stéréotypée	3
Extension stéréotypée	2
Aucune réponse	1
II. RÉPONSE VERBALE	
Alerte et orientée	5
Confuse	4
Inappropriée	3
Incompréhensible	2
Aucune réponse	1
III. OUVERTURE DES YEUX	
Spontanée	4
Au bruit	3
À la douleur	2
Jamais	1
SCORE TOTAL	Addition des valeurs pour I+II+III

dans le futur. À des fins d'exhaustivité, l'IRM a été incluse dans notre revue de la littérature, mais aucune étude pertinente utilisant l'IRM comme un comparateur n'a été identifiée.



Définitions

mCT : un mCT est le résultat d'un mouvement violent de la tête ou d'un choc causant un changement bref de l'état cognitif (confusion, désorientation ou perte de mémoire) ou une perte de conscience de moins de 30 minutes.

Biomarqueur : un biomarqueur est une substance ou une caractéristique biochimique, génétique ou moléculaire qui peut signaler la présence ou la gravité d'une maladie.

S100B : la protéine S100B est sécrétée par les astrocytes. En cas de lésion cérébrale, cette protéine diffuse dans le sang. Un taux sérique de la protéine S100B inférieur à un certain seuil signe un risque faible de complications du trauma crânien, telles que les hémorragies ou les œdèmes cérébraux. Le seuil est en général fixé à 0.105 µg/L.

Sensibilité : c'est la proportion de patients avec une lésion cérébrale correctement identifiés par le test (vrais positifs).

Spécificité : c'est la proportion de patients sans lésion cérébrale correctement identifiés par le test (vrais négatifs).

Rapport de vraisemblance + (Likelihood ratio +: LR+) : c'est le rapport entre la probabilité d'un test positif quand la personne est malade (vrai positif) et la probabilité d'un test positif quand la personne n'est pas malade (faux positif).

Rapport de vraisemblance - (LR -) : c'est le rapport entre la probabilité d'un test négatif quand la personne est malade (faux négatif) et la probabilité d'un test négatif quand la personne n'est pas malade (vrai négatif).

Dans le cas d'un test négatif, la probabilité post-test qu'il y ait une lésion cérébrale est en relation directe avec la multiplication de la probabilité avant le test par le LR -. Par conséquent, un bon test pour exclure la présence de lésions cérébrales devrait avoir le plus petit LR- possible.

2. RÉSULTATS

Messages clés

1. La grande majorité des preuves cliniques concernent un seul biomarqueur : la protéine S100B.
2. Notre revue de la littérature clinique montre que le dosage de la protéine S100B, après une évaluation clinique appropriée, pourrait permettre d'exclure de façon effective la présence de lésions cérébrales chez les adultes victimes de mCT.
3. Le dosage de la protéine S100B pourrait permettre de réduire le recours au CT-scan et par là, de limiter les irradiations non nécessaires et les coûts.

Littérature clinique

Notre revue de la littérature portait sur la précision diagnostique des biomarqueurs, comparés au CT-scan, pour exclure une lésion cérébrale chez les patients souffrant d'un mCT.

Une approche hiérarchique a été utilisée, en cherchant d'abord des revues systématiques de la littérature récentes et de haute qualité, et en les complétant ensuite par une revue systématique des études primaires plus récentes. Les standards internationaux en matière de revues systématiques ont été appliqués pour cette mise à jour. Les résultats de toutes les études ont ensuite été méta-analysés.

Tous les détails méthodologiques de ce travail peuvent être consultés dans le rapport scientifique complet. Les résultats ont été discutés avec un panel d'experts externes au KCE. La version complète du rapport scientifique a fait l'objet d'une relecture par les pairs et d'une validation par trois experts externes supplémentaires.



Dix-neuf études évaluant la précision diagnostique de la protéine S100B chez l'adulte ont été incluses dans notre revue de littérature clinique, dont neuf études avaient été incluses dans la revue systématique publiée par Pandor et al en 2011⁴. La méta-analyse des données résulte en une sensibilité de la protéine S100B de 96,6% (95% IC: 92,3%; 98,5%) et un LR- de 0,10 (95% IC: 0,04; 0,23) (Tableau 2). Ceci veut dire que la probabilité de lésions cérébrales telle qu'estimée par le clinicien avant de faire le test est divisée par un facteur 10 (95% CI : 4; 25) si le résultat du test est négatif^c. En d'autres termes, lorsque le test est négatif, l'absence de lésions cérébrales (telles que celles identifiées par un CT-scan) est quasi certaine, pour autant que la probabilité avant le test ne soit pas trop élevée (pour un exemple, voir section 3). Cependant, la spécificité du test était pour sa part de 33,0% (95% IC: 25,6%; 41,4%). Lorsqu'un test est positif, le diagnostic est incertain et une imagerie par CT-scan est nécessaire pour confirmer ou réfuter la présence d'une lésion cérébrale.

Le niveau de qualité de ces informations scientifiques était élevé^d. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence lorsque nous avons comparé les résultats pour différents laps de temps entre le moment du traumatisme et la prise de sang (moins de 3 heures versus plus de 3 heures), pour différents tests commercialisés (Roche versus DiaSorin), et pour toutes les études versus uniquement celles qui ne présentaient pas de risque de biais de sélection.

Chez les enfants, la sensibilité de la protéine S100B était de 99,1% (95% IC: 68,7%; 100%) et le LR- était de 0,02 (95% IC: 0,00; 0,3) mais, étant donné le nombre limité de données (5 études pour un total de 469 enfants), le risque élevé de biais et le manque de précision des résultats, le niveau de qualité de l'information a été considéré comme faible.

Il n'existe pas suffisamment d'éléments de preuve pour pouvoir se prononcer sur la valeur diagnostique des autres biomarqueurs.

Tableau 2 – Méta-analyse : S100B chez les patients mCT adultes

	Études	Participants	Se (%)	Sp (%)	LR+	LR-
PANDOR 2011	9	2442	96,9 (91,4; 98,9)	42,0 (31,9; 52,8)	1,67 (1,40; 2,00)	0,07 (0,03; 0,21)
UPDATE KCE 2015	10	3795	95,9 (88,2; 98,7)	26,1 (18,2; 35,8)	1,30 (1,16; 1,45)	0,16 (0,06; 0,43)
TOTAL	19	6237	96,6 (92,3; 98,5)	33,0 (25,6; 41,4)	1,44 (1,28; 1,62)	0,10 (0,04; 0,23)

LR+: Rapport de vraisemblance positif; LR-: Rapport de vraisemblance négatif; Se: Sensibilité; Sp: Spécificité

^c En réalité c'est le rapport de cote pré-test qui est divisé par 10. Mais pour des probabilités basses (<10%), probabilité et rapport de cote sont numériquement très proches.

^d Il est très peu probable que les recherches à venir changent drastiquement les conclusions présentées dans ce rapport.



Analyse économique

Notre revue de la littérature économique n'a identifié que deux études^{5, 6}, dont une non encore publiée à cette date⁵. À première vue, leurs résultats semblent contradictoires. Annemans *et al.*⁵ ont montré que l'introduction, en Belgique, du dosage de la protéine S100B au service des urgences permettrait des économies pour l'assurance maladie, même dans le scénario le plus défavorable de leur analyse (sensibilité=100 %, spécificité=28 %). A l'inverse, Ruan *et al.*⁶, concluent que le dosage de la protéine S100B ne permet qu'une diminution limitée du nombre de CT-scans en raison de sa faible spécificité.

La divergence apparente dans les conclusions de ses deux études trouve son origine dans les hypothèses de départ sur lesquelles elles se fondent. Alors qu'Annemans *et al.*⁵ font l'hypothèse de limiter le dosage du biomarqueur aux patients éligibles pour un examen par CT-scan dans la pratique courante, Ruan *et al.*⁶ posent une hypothèse plus large selon laquelle un dosage de la protéine est pratiqué chez tous les patients qui se présentent au service des urgences après un traumatisme cérébral correspondant à la définition du mCT.

Étant donné la faible spécificité du test, son utilisation chez tous les patients (ou chez une grande partie d'entre eux) pourrait résulter en un nombre élevé de faux positifs qui seraient alors soumis à un onéreux CT-scan pour exclure une lésion cérébrale.

Annemans *et al.*⁵ ont toutefois conduit une analyse de sensibilité démontrant que le test générerait des économies à la condition qu'il soit dosé chez un maximum de 80 % des patients se présentant au service des urgences après un traumatisme crânien. Cette proportion peut sembler très élevée. Ceci est probablement dû aux hypothèses sur lesquelles repose le modèle. Par exemple, une des hypothèses prévoit que tous les patients avec un test S100B négatif seraient renvoyés à la maison alors que certains patients dont le CT-scan est négatif seraient gardés malgré tout en observation à l'hôpital.

Pourtant, il n'est pas certain que la communauté médicale accepte facilement de libérer un patient sur foi d'un simple dosage négatif, même si l'utilisation du dosage de la protéine S100B plutôt que du CT-scan permet de réaliser des économies supplémentaires en évitant de garder certains patients en observation³.

De plus, les hypothèses relatives au prix du test sont différentes dans les évaluations étudiées : l'étude américaine⁶ utilise un prix de 20 \$ basé sur les taux de remboursement d'autres tests immuno-diagnostiques similaires alors que l'étude belge⁵ utilise un prix de 40 € fixé sur base des informations fournies par le fabricant.

En conclusion, les évaluations économiques, y compris l'étude belge indiquant des résultats prometteurs, reposent sur un nombre d'hypothèses pour lesquelles il manque encore, à ce jour, des données de qualité.



3. DISCUSSION

Messages clés

1. Le bénéfice maximal de la mesure de la protéine S100B ne pourra être complètement atteint qu'à la condition de l'utiliser en combinaison avec une évaluation clinique structurée (algorithmes) préalable et non en remplacement d'une telle évaluation.
2. Les sujets inclus dans les études cliniques ne sont pas nécessairement représentatifs des patients avec un mCT se présentant au service des urgences, mais plutôt d'un sous-ensemble de ceux-ci. Ce point doit être pris soigneusement en compte lorsqu'il s'agit de décider du dosage de la protéine S100B.
3. Des facteurs tels que la proportion de patients avec un mCT à laquelle sera appliqué le test, les critères utilisés pour identifier ces patients et les conséquences cliniques d'un test ont un poids important dans la valeur économique globale de la protéine S100B.

L'essentiel de la littérature relative à l'exclusion de la présence de lésions cérébrales en cas de mCT porte sur l'utilisation de la protéine S100B. L'intérêt potentiel de ce test est de pouvoir diminuer le nombre de CT-scans inutiles, permettant de ce fait

- de minimiser l'irradiation des populations pour lesquelles un CT-scan n'apporterait aucun bénéfice lors de l'établissement du diagnostic ;
- de limiter les dépenses en réduisant le recours aux CT-scans, et aux éventuelles mises en observation de certains patients soit au service des urgences, soit en hospitalisation.

Le bénéfice maximal ne pourra être atteint que si le test est utilisé en combinaison avec les algorithmes cliniques disponibles (ou intégré à ceux-ci), plutôt qu'en les remplaçant. En effet, ces algorithmes, essentiellement basés sur les symptômes et les circonstances du traumatisme, sont caractérisés par une sensibilité relativement élevée et peuvent suffire pour écarter un certain nombre de cas. La protéine pourrait être utile en complément, pour mieux définir et limiter la population éligible pour les CT-scans.

Des études cliniques de haute qualité démontrent que la protéine S100B pourrait effectivement être un outil valable pour exclure une lésion cérébrale en cas de mCT. Introduire le dosage de cette protéine dans la prise en charge des mCT pourrait permettre une diminution substantielle du nombre de patients examinés par CT-scan (de 80% à 99,5 % des CT-scans pratiqués dans la mise au point de cas de mCT s'avèrent normaux)³. Par conséquent, les guides de pratique clinique ont déjà été modifiés dans certains pays dont la Suède³, où l'on recommande le dosage de la protéine dans certaines circonstances.

Toutefois, malgré sa valeur clinique potentielle, certains éléments méritent d'être considérés avec la plus grande attention avant de décider si le dosage de la protéine S100B dans la prise en charge des mCT serait approprié dans un contexte donné.

Le premier élément concerne la généralisation des résultats à l'ensemble de la population. En effet, les patients étudiés dans la littérature ne sont pas représentatifs de la diversité des patients victimes de mCT se présentant au service des urgences, mais plutôt d'un sous-ensemble de ceux-ci. À l'exception d'une seule étude,⁷ l'utilisation préalable d'anticoagulants était un critère d'exclusion dans toutes les études en raison du risque accru de lésion cérébrale chez les patients traités par ce type de médicaments. De même, les patients polytraumatisés ont été exclus de la plupart des études étant donné que la spécificité de la protéine S100B est encore moins bonne dans cette population. Un autre facteur crucial d'exclusion est le délai trop long entre le moment du traumatisme et le dosage de la protéine, justifié par la très courte demi-vie de celle-ci. Par conséquent, le dosage de la protéine chez ces patients est inapproprié et déconseillé. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence de ces différents facteurs parmi la population admise au service des urgences pour un mCT en Belgique. La proportion de patients pour lesquels le dosage de la protéine S100B n'est pas approprié reste donc inconnue.



Le second élément se rapporte à la sensibilité de la protéine S100B. Celle-ci n'est pas de 100 %, la proportion de faux négatifs se situe entre 1,5% et 7,7%, et le LR- entre 0,04 et 0,23. Ce degré d'incertitude est-il acceptable pour un clinicien étant donné la gravité potentielle du problème ? Un élément important à prendre en considération dans la pratique clinique est l'incidence des lésions cérébrales chez les patients présentant un mCT, soit la probabilité pré-test du problème. L'incidence des lésions cérébrales chez les patients présentant un mCT en Belgique reste inconnue à ce jour. Selon la littérature internationale, la probabilité de la présence d'une lésion cérébrale est de 5 %. Avec un LR – de 0,10 (95% IC : 0,04; 0,23) (cf résultats de notre revue systématique), la probabilité de la présence d'une lésion cérébrale tombe à 0,5% (95% IC: 0,2%; 1,2%) en cas de test négatif. Ceci semble être une marge d'incertitude suffisamment petite pour permettre de renvoyer le patient à la maison, particulièrement si le retour rapide à l'hôpital est possible en cas d'apparition de signes cliniques alarmants. Il est à noter que la probabilité de lésions cérébrales pré-test est encore beaucoup plus basse si un algorithme de décision clinique validé (par exemple la Canadian CT Head Rule ou les New Orleans Criteria) est appliqué et que tous ses éléments sont négatifs⁸. Par contre, si la probabilité pré-test évaluée par le médecin sur base de l'anamnèse ou de l'examen clinique, est nettement supérieure à 5%, l'utilité du test peut être questionnée étant donné le niveau d'incertitude quant à l'absence de lésions cérébrales qui en résultera.

Le troisième élément a trait à l'avantage produit par le dosage de la protéine S100B en termes d'utilisation des ressources. Celui-ci varie de 11 à 38 % de CT-scans potentiellement évités dans les études incluses dans notre revue systématique de la littérature. L'incidence des lésions cérébrales joue à nouveau un rôle important. Si cette incidence est basse parmi les patients testés, la proportion de faux positifs augmente, et par conséquent, la proportion de patients soumis au dosage de la protéine S100B et à un CT-scan de confirmation augmentera également. Il faut également souligner que le CT-scan est considéré comme l'examen de référence (gold standard) et que les cliniciens pourraient être réticents à se limiter à un dosage S100B négatif pour laisser sortir un patient. Ceci est bien illustré par une étude suédoise où 31,8 % (44/138) ayant un dosage S100B négatif sont quand même restés hospitalisés, ont passé un CT-scan, ou les deux³. Cependant, cette étude a été réalisée quelques mois seulement après l'intégration du dosage de la protéine S100B dans les protocoles cliniques, et ces chiffres

ne sont peut-être que le reflet du temps d'adaptation nécessaire aux nouvelles recommandations.

Sur le plan strictement économique, les conclusions tirées par les auteurs des deux seules évaluations identifiées par notre recherche^{5,6} paraissent, à première vue, contradictoires. Ceci est principalement dû aux différences dans les hypothèses de départ des deux modèles économiques. Alors que la première étude repose sur l'hypothèse selon laquelle le test sera opéré chez tous les patients se présentant aux urgences, la seconde fait l'hypothèse d'une utilisation restreinte aux seuls patients pour qui un CT-scan aurait été considéré comme nécessaire en l'absence de test. Malgré les différences dans les coûts «réels» et les systèmes de couverture entre pays où ces évaluations économiques ont été réalisées (Etats-Unis et Belgique), il est peu probable que les principaux facteurs de coût diffèrent grandement : si la protéine est utilisée pour l'ensemble de la population présentant un mCT, la faible spécificité du test engendrerait un grand nombre de faux positifs. Un suivi (soit un CT-scan de confirmation, soit une observation, soit une hospitalisation, etc.) devra être offert à ces faux positifs. Une telle approche ne permettrait donc pas d'offrir un avantage économique, contrairement à une stratégie clinique centrée sur les patients pour lesquels un CT-scan aurait été jugé nécessaire, et ce indépendamment des coûts spécifiques aux pays. Des facteurs tels que la proportion de patients souffrant d'un mCT à laquelle le test sera appliqué, son identification correcte et les conséquences cliniques d'un dosage S100B négatif pèseront de façon importante sur les avantages économiques de la protéine S100B et devraient être soigneusement évalués si l'on souhaite s'assurer que l'introduction du dosage dans la pratique clinique permettra de réaliser des économies.

Le ciblage approprié des patients et le recours au dosage de biomarqueurs se sont déjà révélés être un défi dans d'autres domaines. Cela fut notamment le cas pour la troponine, un biomarqueur utilisé pour évaluer les patients souffrant de syndrome coronarien aigu, dont les guides de pratique clinique recommandent un usage ciblé. Malgré des recommandations claires, ce biomarqueur a été utilisé indûment dans des cas où l'élévation de la troponine ne pouvait apporter aucune valeur diagnostique supplémentaire⁹. Néanmoins, un suivi de la concordance entre la pratique et les guidelines s'est révélé efficace en matière de réduction des utilisations superflues et du gaspillage de ressources¹⁰. Par conséquent, un suivi



similaire de l'utilisation appropriée de la protéine S100B après son introduction dans la pratique clinique devrait être encouragé.

Afin de faciliter le suivi de son utilisation future, le recours aux registres déjà disponibles, tels que l'UREG (Enregistrement Urgence), devrait être envisagé.

La généralisation des résultats de l'étude économique belge⁵ est affectée par l'absence de données générales sur la prise en charge actuelle des mCT. Les auteurs de l'étude y ont pallié en réalisant une revue rétrospective des données provenant du service urgences de deux grands hôpitaux universitaires. Il n'est pas certain que ces données soient représentatives de l'ensemble des pratiques en Belgique, même si les chiffres cités semblent correspondre aux résultats mentionnés dans une revue systématique récente au sujet des proportions de patients soumis au CT-scan en fonction de différents algorithmes cliniques¹¹.

Dans le cadre d'un programme de suivi en Belgique, un enregistrement prospectif du recours au test de la protéine S100B pourrait être opéré dans les deux hôpitaux universitaires où l'évaluation économique d'Annemans et al.⁵ a eu lieu afin de faciliter une comparaison de ces données prospectives avec les données rétrospectives de l'évaluation économique. Une attention particulière devra être portée à l'enregistrement des données relatives aux caractéristiques du patient, aux circonstances du traumatisme, à la présence ou l'absence de symptômes ou de facteurs de risques liés au traumatisme.

Enfin, compte tenu de l'absence de différences statistiquement significatives dans la précision entre les deux tests S100B disponibles dans le commerce pour lesquels la littérature clinique a été analysée (Roche et DiaSorin), un processus d'appel d'offres public pourrait encourager la concurrence sur le prix du test.



■ RECOMMANDATIONS^e

Aux médecins des services d'urgence:

- La protéine S100B doit être mesurée, après une évaluation clinique appropriée, chez les patients ayant eu un traumatisme crânien léger, avec un Glasgow Coma Score (GCS) de 13 à 15, et pour lesquels un CT-scan aurait été envisagé dans la pratique actuelle. Si le test est négatif, la probabilité de lésions cérébrales est divisée par 10 (95%CI : 4 à 25).
- La protéine S100B ne doit PAS être mesurée chez :
 - les patients polytraumatisés ;
 - les patients pour qui un test ne peut pas être réalisé dans les 6 heures après le traumatisme ;
 - les patients sous anticoagulants ou traitement antiplaquettaire ;
 - les patients âgés de 65 ans et plus ;
 - les enfants ;
 - les patients présentant des signes de fracture du crâne ;
 - les patients présentant des signes ou des symptômes nécessitant un suivi actif et cliniquement approprié (observation, hospitalisation et/ou imagerie par CT-scan), indépendamment des résultats du test à la protéine S100B.

Au Ministre de la Santé Publique et des Affaires Sociales et aux commissions compétentes de l'INAMI :

- Nous recommandons de rembourser le test à la protéine S100B pour les patients répondant aux critères définis ci-dessus.
- Nous recommandons d'évaluer l'utilisation appropriée du test.

Recommandations pour de futures recherches:

- Il serait intéressant de poursuivre les recherches sur l'efficacité du test à la protéine S100B pour exclure la présence de lésions cérébrales chez l'enfant.
- Il serait utile de mettre en place une étude pour évaluer la manière dont la protéine S100B est utilisée dans la pratique clinique quotidienne en Belgique.

^e Le KCE reste seul responsable des recommandations.



■ RÉFÉRENCES

1. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-96.
2. Albers CE, von Allmen M, Evangelopoulos DS, Zisakis AK, Zimmermann H, Exadaktylos AK. What is the incidence of intracranial bleeding in patients with mild traumatic brain injury? A retrospective study in 3088 Canadian CT head rule patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:453978.
3. Calcagnile O, Unden L, Unden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emergency Medicine*. 2012;12((Calcagnile O., olga.calcagnile@regionhalland.se) Dept of Paediatric Medicine, Halmstad Regional Hospital, Halmstad, Sweden).
4. Pandor A, Goodacre S, Harnan S, Holmes M, Pickering A, Fitzgerald P, et al. Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: A systematic review and an economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011;15(27):1-202.
5. Annemans L, Verhaeghe N, Tack P, Hachimi-Idrissi S, Hubloue I, Lauwaert D. Health Economic Evaluation of the use of S-100B as a screening test in the emergency department management of patients with mild traumatic brain injury. Unpublished manuscript; University of Ghent, Belgium 2015.
6. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ. The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury (Structured abstract). *Journal of NeuroTrauma*. 2009;26(10):1655-64.
7. 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. *Emergency Medicine Journal*. 2011;28(11):938-40.
8. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With



- Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *Jama*. 2015;314(24):2672-81.
9. Nallet O, Arbaoui S, Grenier A, Michaud P, Safrano G, Sergent J. 324 Troponin in Emergency Department: an overused test for patient screening without clinical suspicion of acute coronary syndrome? *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3(1):109.
 10. Larochelle MR, Knight AM, Pantle H, Riedel S, Trost JC. Reducing excess cardiac biomarker testing at an academic medical center. *J Gen Intern Med*. 2014;29(11):1468-74.
 11. Stein SC, Fabbri A, Servadei F, Glick HA. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. *Ann Emerg Med*. 2009;53(2):180-8.



COLOPHON

Titre :	Intérêt des biomarqueurs pour exclure les lésions cérébrales en cas de traumatisme crânien léger – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Nadia Benahmed (KCE), Carl Devos (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Dominique Roberfroid (KCE)
Coordinateur de projet :	Dominique Paulus (KCE)
Relecture :	Patriek Mistiaen (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Experts externes :	Bart Depreitere (UZ Leuven); Saïd Hachimi Idrissi (UZ Gent); Thierry Preseau (CHU Brugman); Marc Vranckx (Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine)
Validateurs externes :	Agnes Kisser (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment); Andrew Maas (Universitair Ziekenhuis Antwerpen); Jan Stroobants (Ziekenhuis Netwerk Antwerpen)
Remerciements :	Luc Hourlay (KCE)
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Jan Stroobants (Beroepsvereniging urgentiegeneeskunde (impact opérationnel)) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Thierry Preseau (PI pour l'évaluation de l'efficacité de la Protéine S100B dans le trauma crânien), Andrew Maas (PI van CENTER-TBI, een observationale studie gefinancierd door het FP7 programma van de EU (grant 602150) met het doel classificatie van TBI te verbeteren en de meest efficiënte behandeling te identificeren) Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Jan Stroobants (Diensthoofd spoedgevallen ZNA Middelheim, voorzitter beroepsvereniging).
Layout :	Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finally, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**



Date de publication :	28 janvier 2016
Domaine :	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH :	Brain injuries; Biomarkers; Predictive value of tests
Classification NLM :	WL 354 (brain injuries)
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépôt légal :	D/2016/10.273/14
ISSN :	2466-6440
Copyright :	Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce .



Comment citer ce rapport ?

San Miguel L, Benahmed N., Devos C., Fairon N, Roberfroid D. Intérêt des biomarqueurs pour exclure les lésions cérébrales en cas de traumatisme crânien léger – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 261Bs. D/2016/10.273/14.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

