



**Évaluation de la protéine S100B par approche combinée
avec l'utilisation de la Canadian CT Head Rule pour la
détection des hémorragies intracrâniennes cliniquement
significatives chez les patients ayant subi un
traumatisme cranio-cérébral léger**

Mémoire

Julien Blais-L'Écuyer

Maîtrise en épidémiologie - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

**Évaluation de la protéine S100B par approche combinée
avec l'utilisation de la Canadian CT Head Rule pour la
détection des hémorragies intracrâniennes cliniquement
significatives chez les patients ayant subi un
traumatisme cranio-cérébral léger**

Mémoire

Julien Blais-L'Écuyer

Sous la direction de :

Natalie Le Sage, MD PhD, directrice de recherche

Éric Mercier, MD MSc, codirecteur de recherche

Résumé

Contexte: Le recours à la tomodensitométrie (TDM) cérébrale après un traumatisme cranio-cérébral léger (TCCL) est fréquent. Le dosage sérique de la protéine S100B pourrait être utile afin de diminuer la demande de TDM cérébrale.

Objectif: Déterminer la valeur diagnostique de la protéine S100B dans la détection de lésions cérébrales cliniquement significatives suivant un TCCL et évaluer la diminution potentielle du nombre de tomodensitométrie cérébrale suivant un TCCL.

Méthode: Cette étude de cohorte prospective multicentrique menée dans cinq centres hospitaliers canadiens compte 476 patients. Les patients devaient avoir subi un TCCL et avoir un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13 et 15. L'évaluation clinique et le prélèvement de la protéine S100B devaient être obtenus dans les premiers 24 heures suivant le TCCL.

Outcome primaire : Détection des lésions intracrâniennes cliniquement significatives à la TDM. Toutes les lésions intracrâniennes ont également été étudiées.

Résultats: Des 476 patients inclus à l'étude; l'âge moyen (DS) était de 41 (18) ans et 150 (31,5%) étaient des femmes. Vingt-quatre (5,0%) des patients avaient une hémorragie intracrânienne cliniquement significative, tandis que 37 (7,8%) avaient un saignement intracrânien. La valeur médiane (IQR) de la protéine S100B était de 0,043 µg / L (0,008-0,080) pour les patients présentant une lésion cérébrale cliniquement significative; 0,039 µg / L (0,023-0,059) ayant une pour les patients sans lésion cérébrale cliniquement importante. La sensibilité et la spécificité du dosage sérique de la protéine S100B utilisée seule pour détecter une lésion cliniquement significative au cours des 24 heures étaient de 16,7% (IC à 95% de 4,7 à 37,4) et de 88,5% (IC à 95% de 85,2 à 91,3)

Conclusion: Le dosage de la protéine S100B chez des patients ayant subi un TCCL ne permet pas une réduction des TDM cérébrales.

Abstract

Context: Unnecessary use of head computed tomography (CT) following a mild traumatic brain injury (mTBI) is frequent. S100B serum protein level might be helpful reducing those imaging.

Objective: To evaluate if the S100B serum protein level is associated with clinically important brain injury and could be used to reduce the number of head CT following a mTBI.

Design, setting and patients: We analyzed data from 476 patients recruited in a multicenter prospective cohort study conducted in five Canadian hospitals. Patients were included if they had a mTBI with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 13 to 15 in the emergency department (ED) and a S100B blood sample drawn within 24-hours after the injury.

Main outcome measure: The main outcome was the presence of clinically important brain injury while all type of intracranial bleedings were also reviewed.

Results: 476 patients were included in the study; the mean age (SD) was 41 (18) years old and 150 (31,5%) were female. Twenty-four (5.0%) patients had a clinically significant intracranial hemorrhage while 37 (7.8%) had any type of intracranial bleeding. The median value (IQR) of the S100B was 0.043 ug/L (0.008-0.080) for patients with clinically important brain injury versus 0.039 µg/L (0.023-0.059) for patients without clinically important brain injury. Sensitivity and specificity of the S100B protein level if used alone to detect clinically important brain injury were respectively 16.7% (95% CI 4.7-37.4) and 88.5% (95% CI 85.2-91.3).

Conclusion: In this mTBI patients' cohort, S100B serum protein levels for the detection of clinically important brain injury was not useful and would not have reduced the number of head CT.

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES	VIII
REMERCIEMENTS	IX
AVANT-PROPOS	X
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. ÉTAT DES CONNAISSANCES	2
1.1. Définition du traumatisme crânio-cérébral léger (TCCL) et épidémiologie	2
1.2. Investigation radiologique suivant un TCCL	3
1.3. Protéine S100B	4
1.4. Utilité des biomarqueurs	8
CHAPITRE 2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	12
2.1. Objectif principal	12
2.2. Objectifs secondaires	12
CHAPITRE 3. MÉTHODOLOGIE	13
3.1. Devis de l'étude	13
3.2. Population	13
3.3. Issues cliniques évaluées	13
3.3.1. Variable d'issues principales et secondaires	14
3.4. Collecte de données et variables	14
3.5. Analyses statistiques	15
3.6. Éthique	16
CHAPITRE 4. ARTICLE	17
RÉSUMÉ	18
ABSTRACT	19
TABLE 2 CEREBRAL LESIONS AND OUTCOMES	28
CHAPITRE 5. RÉSULTATS	32
5.1. Ajout des concentrations sériques de la protéine S100B chez les patients avec un CCHR +	33
5.2. Utilisation des concentrations sériques de la protéine S100B	33
CHAPITRE 6. DISCUSSION	34
6.1. Forces, faiblesses et biais	34
6.2. Facteurs potentiellement confondants	37
6.3. Biomarqueurs à l'étude	37
CONCLUSION	39

BIBLIOGRAPHIE.....	40
ANNEXE A. ÉCHELLE DE GLASGOW.....	44
ANNEXE B. THE CANADIAN CT HEAD RULE.....	45
ANNEXE C. NEW ORLEANS CRITERIA	46
ANNEXE D. GUIDE CLINIQUE SCANDINAVE.....	47
ANNEXE E. QUESTIONNAIRE	48

Liste des tableaux

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF INCLUDED PATIENTS.....	27
TABLE 2. CEREBRAL LESIONS AND OUTCOMES.....	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
TABLE 3. S100B SENSITIVITIES AND SPECIFICITIES TO PREDICT CLINICALLY SIGNIFICANT INTRACRANIAL LESIONS (ICH) AND ALL LESIONS.....	29

Liste des abréviations, sigles, acronymes

Canadian CT Head Rule (CCHR)

Cerebral contusion missing size (CC-M)

Cerebral contusion not significant (CC-N)

Cerebral contusion significant (CC-S)

Cerebral edema (CE)

Clinically significant brain injury (csBI)

Epidural hematoma (EH)

Glasgow coma scale (GCS)

Isolated pneumocephalus (P-N)

Multiple non clinical significant lesions (MNCS)

Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Receiver Operating Characteristic (ROC)

Skull fracture (SK)

Subarachnoid hemorrhage non-significant (SAH-N)

Subarachnoid hemorrhage significant (SAH)

Subarachnoid hemorrhage missing size (SAH-M)

Subdural hematoma significant (SAH-S)

Subdural hematoma missing size (SAH-M)

Subdural hematoma not significant (SAH-N)

Traumatisme cranio-cérébral (TCC)

Traumatisme cranio-cérébral léger (TCCL)

Remerciements

La remise de ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'aide du Dre Natalie Le Sage et du Dr Éric Mercier. Ces deux mentors m'ont constamment supporté tout au long du projet et ont rendu possible la publication de cet ouvrage.

Le Dre Le Sage a su me supporter, me transmettre sa passion, sa rigueur et sa détermination pour la recherche et ce depuis mon entrée à la faculté de médecine. Toujours dynamique et souriante malgré les épreuves de la vie elle représente un exemple dans le domaine.

Il est impossible de ne pas souligner l'aide, la détermination et le support du Dr Mercier. Il a su clarifier plusieurs interrogations au cours de ce processus en faisant preuve d'un dévouement exceptionnel. Ses suggestions dans la rédaction finale du rapport ont grandement été appréciées. Je voudrais souligner la contribution de Pier-Alexandre Tardif assistant de recherche qui a passé de nombreuses heures sur ce projet. Je remercie également Valérie Boucher, assistante de recherche, pour son aide dans la finalisation et le dépôt de ce projet.

Je remercie le programme de Médecine d'Urgence Spécialisée de l'Université Laval qui a grandement facilité la possibilité de combiner la maîtrise au programme de résidence en accommodant l'horaire et m'offrant un support constant.

Finalement, je remercie ma femme, Claudya Morin pour son accompagnement et son support tout au long de ce projet.

Avant-propos

Ce mémoire avec insertion d'article est dédié à l'exploration de la protéine S100B dans l'évaluation des patients ayant subi un traumatisme crânio-cérébral léger (TCCL) se présentant au département d'urgence. Le protocole de recherche a été développé sous la supervision du Dre Natalie Le Sage, pour lequel nous avons obtenu un financement des fonds de recherches du Québec – Santé (FRQS).

L'article : "Evaluation of the S100B protein by combined approach with the use of the Canadian CT Head Rule for the detection of clinically significant intracranial hemorrhage in patients with mild traumatic brain injury" sera soumis à une revue scientifique.

Cet article a permis une collaboration pancanadienne incluant un recrutement multicentrique, mais également la participation de plusieurs auteurs œuvrant dans différents centres hospitaliers. Cet article a comme co-auteurs : Eric Mercier, MD MSc, Pier-Alexandre Tardif, MSc, Patrick Archambault, MD MSc, Jean-Marc Chauny, MD MSc, Simon Berthelot, MD MSc, Jérôme Frenette, PhD, Jeff Perry, MD MSc, Ian Stiell, MD MSc, Marcel Émond, MD MSc, Jacques Lee, MD MSc, Eddy Lang, MD MSc, Andrew McRae, MD MSc, MD MSc, Valérie Boucher, MSc, Natalie Le Sage, MD PhD

Ce projet sera également présenté à la journée de recherche en médecine d'urgence à l'automne 2019.

Introduction

Un traumatisme crânio-cérébral (TCC) est défini selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, par une blessure traumatique à la tête résultant d'une énergie mécanique provoquée par une force physique externe.[1] En médecine sportive, le terme « commotion cérébrale » est souvent utilisé pour décrire cette pathologie. Les traumatismes crânio-cérébraux légers (TCCL) représentent un problème de santé publique d'envergure, car ils constituent 70 à 90% de tous les traumatismes crânio-cérébraux.[2] En Amérique du Nord, on estime à plus de 2,5 millions le nombre de consultations médicales annuelles pour cette entité.[3] Le nombre élevé de prescriptions de TDM cérébrale au département d'urgence entraîne un fardeau financier et organisationnel majeur, en plus des effets néfastes liés à l'irradiation des patients.[4] Malgré un accident parfois jugé banal, les patients ayant subi un TCCL peuvent présenter un ensemble de symptômes liés au syndrome post-commotionnel. Les plaintes les plus fréquemment signalées sont les suivantes : maux de tête, étourdissements, irritabilité, anxiété, vision floue, insomnie, fatigue, difficulté à se concentrer et trouble de mémoire. [5] De 30 à 80% des patients ayant subi un TCCL auront des symptômes suggestifs d'un syndrome post-commotionnel. La grande majorité de ces patients auront une résolution de leurs symptômes dans les 3 premiers mois.[6] Cependant, certains patients souffriront de ces symptômes après 3 mois leur causant de l'absentéisme, des céphalées chroniques et des troubles de concentration.[7]

Chapitre 1. État des connaissances

1.1. Définition du traumatisme crânio-cérébral léger (TCCL) et épidémiologie

Plusieurs experts définissent le TCCL par une perte de conscience et/ou une amnésie et/ou une désorientation avec un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13-15. [1, 8, 9] Cependant, il existe de multiples définitions dans la littérature proposées par différentes organisations savantes, créant parfois une confusion chez les cliniciens. La majorité des définitions utilise l'échelle de coma de Glasgow (GCS) et incluent un critère relié à une altération de l'état de conscience [1] (Annexe 1). La définition du « TASK Force » de l'Organisation Mondiale de la Santé exige au moins un des symptômes suivants chez un patient présentant un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13 et 15: perte de conscience de moins de 30 minutes, confusion / désorientation, amnésie de l'évènement, amnésie rétrograde, amnésie post traumatique de moins de 24h, convulsions post traumatiques ou autres symptômes neurologiques transitoires (perte de vision, diplopie, ataxie, dysarthrie, paresthésie ou étourdissement).[1]

Une autre définition proposée par l'American Congress of Rehabilitation Medicine [9] proposant une définition détaillée devant répondre aux trois critères suivants: (1) Au moins un des symptômes suivants : confusion / désorientation, une perte de conscience de 30 minutes ou moins, une amnésie post traumatique de 24 heures ou moins, et/ou une anomalie neurologique transitoire ou non (signe focal, convulsion ou lésion ne nécessitant pas une intervention neurochirurgicale) ; (2) un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13-15, 30 minutes après le traumatisme ; (3) ces manifestations doivent être expliquées par le TCCL seul et non pas par des drogues, alcool, médicaments, autres blessures/problèmes de santé ou par un traumatisme pénétrant de la tête.[9]

Par ailleurs, l'échelle de coma de Glasgow est utilisée afin de standardiser l'évaluation clinique d'un patient ayant subi un TCC[10]. Cette échelle évalue le patient en accordant des points sur 3 aspects de l'évaluation clinique : la réponse verbale, la réponse motrice et l'ouverture des yeux.[10, 11] Le score maximal possible est de 15 avec un minimum de trois points. Un TCC léger se présente avec un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13-15, un TCC modéré entre 9-12 et un TCC sévère entre 3-8. En raison de sa simplicité et sa reproductibilité d'un observateur à l'autre, le score attribué au patient à son arrivée peut aider à établir le pronostic de celui-ci.[12-14] Dans les pays industrialisés,

les chutes représentent la cause la plus fréquente de TCCL.[15, 16] Les sports de contact représentent également une importante cause de TCCL chez les jeunes. Le football, le soccer, la boxe, le hockey et le rugby sont les sports les plus à risque.[17, 18] Les jeunes hommes entre 15 et 34 ans sont particulièrement à risque.[17]

1.2. Investigation radiologique suivant un TCCL

La prévalence d'anomalies significatives à la tomodensitométrie de la tête suite à un TCCL est d'environ 10%, 1% auront besoin d'une intervention neurochirurgicale.[19, 20] Le nombre élevé de prescriptions de TDM cérébrale au département d'urgence entraîne un fardeau financier et organisationnel majeur, en plus des effets néfastes liés à l'irradiation des patients.[4] En effet, il est estimé que l'ordonnance d'une tomodensitométrie cérébrale chez les moins de 18 ans peut entraîner l'apparition d'un cancer dans 1 cas sur 5000.[21] De plus, le coût moyen d'une tomodensitométrie cérébrale se situe autour de 400 dollars US aux États-Unis.[22] Une étude américaine incluant six centres académiques a détaillé les coûts lors d'un TDM cérébrale sans contraste. La portion la plus coûteuse englobe les frais entourant l'examen, l'amortissement, le personnel, les frais de gestion et de logiciel pour un total moyen de \$US 1436,67 (\$671–\$1,843). À ce montant les frais moyen de la lecture du radiologiste se situait à \$US 235,33 (\$56–\$400).[23] Une sélection judicieuse des patients nécessitant un TDM s'impose donc.

Actuellement, les lignes directrices de l'Institut National d'Excellence en Santé et Service Sociaux du Québec «INESSS», recommande l'utilisation de la règle de décision clinique « The Canadian CT Head Rule (CCHR) »[24] (annexe 2) afin de guider les cliniciens dans la demande d'un examen radiologique. À l'échelle nationale, la première recommandation du mouvement « Choosing Wisely » dédié spécifiquement à la réduction du nombre d'examen inutile, soutenu par l'association des médecins d'urgence du Canada (CAEP), recommande de ne pas utiliser la tomodensitométrie cérébrale de façon systématique dans l'évaluation des patients ayant subi un TCCL.[25] Toujours afin de lutter contre la demande d'examen inutile, l'association américaine des urgentologues (ACEP) soutient également l'importance d'éviter la demande de tomodensitométrie cérébrale chez les patients ayant subi un TCCL et considérer à bas risque par l'utilisation de règles de décisions cliniques validées.[26] Rappelons que le CCHR entraîne un grand nombre de TDM cérébrale inutile et demeure peu spécifique.[8] De surcroît, le CCHR recommande que les patients âgés de 65 ans et plus ayant subi un TCCL ait une investigation par tomodensitométrie cérébrale.

Il existe donc un grand besoin d'innover et de trouver des alternatives sécuritaires pour réduire les TC suite à un TCCL. Parmi les options, l'utilisation de neurobiomarqueurs sanguins a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières années. L'ensemble des patients après un TCCL pourrait bénéficier de l'utilisation d'un biomarqueur, tel la protéine S100B, afin de diminuer le nombre d'exams radiologiques. [27]

Dans les dernières années, la communauté médicale a tenté de mieux caractériser les conséquences des TCCL sur le cerveau en utilisant la résonance magnétique fonctionnelle.[28] Bien que plus de détails pathophysiologiques soient disponibles en utilisant cet examen complexe, il demeure difficile de prédire les répercussions cliniques. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'utiliser une résonance magnétique fonctionnelle en raison des coûts élevés, de la difficulté d'accès, et de la non-corrélation au contexte clinique.[29]

1.3. Protéine S100B

Récemment, nous avons assisté à un changement dans notre approche et notre compréhension des TCCL, pensant il y a plusieurs années qu'il s'agissait d'un événement ponctuel n'entraînant aucune conséquence pour les patients.[30] La pathophysiologie de tous les TCC implique un élément commun : le transfert d'énergie aux tissus neurologiques. La sévérité des blessures semble corrélée à l'intensité du transfert d'énergie.[31] Le mécanisme coup-contrecoup semble être au cœur du phénomène des TCCL. Les dommages primaires sont créés par l'impact initial. Par la suite, une cascade pathophysiologique complexe est déclenchée pouvant évoluer vers des dommages subséquents.[32] Un des processus secondaires les plus significatifs découle de l'expansion d'un foyer hémorragique intracrânien pouvant mener à une détérioration clinique importante [8, 33]. Comme dans les TCC sévères où nous pouvons observer un dommage axonal diffus alors qu'une blessure sévère vient sectionner les axones, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'un dommage d'intensité moindre pourrait aussi être en cause lors des TCCL.[31] Ce dommage entrainerait alors la libération de plusieurs neurotransmetteurs comme la protéine S100B.[28] La pathophysiologie des TCCL demeure très complexe.

Depuis les dernières décennies, les stratégies d'évaluation des patients ayant subi un TCCL ont accordé de l'importance à l'histoire, au mécanisme du traumatisme et à l'examen clinique.[21] Certains marqueurs neurobiochimiques ont attiré l'attention de la communauté médicale. Plusieurs d'entre eux

sont à l'étude afin d'évaluer leur potentiel face au diagnostic et à la prédiction de l'évolution post-TCCL à court et à long terme.[34, 35] Un bon nombre de recherches ont été publiées afin d'étudier la valeur diagnostique de ce biomarqueur dans la détection d'hémorragies intracrâniennes suivant un TCC .[34-36] La protéine S100B ou «S100 calcium-binding protein B», exprimée par les astrocytes, fait partie d'un groupe de protéines modulées par le calcium.[37, 38] La protéine est constituée de deux unités Beta pour un poids total de 21kDa.[39] Une élévation sanguine de la protéine S100B témoignerait d'une dysfonction de la barrière hématoencéphalique indiquant une blessure potentielle.[34] Suite à un traumatisme, la protéine est libérée par les cellules blessées dans les secondes suivant l'impact.[40]

Parmi les défis de l'utilisation de cette protéine, est sa demi-vie. Lors d'un TCCL elle est d'une durée approximative de 90 à 120 minutes.[41, 42] De plus, le dosage de la protéine S100B devrait être utilisé avec prudence dans le cadre des patients polytraumatisés.[43] En effet, plusieurs auteurs ont décrit une élévation de la protéine lors de blessures orthopédiques sans présence de TCC.[38, 44] Une étude menée par Uden et al. a dosé la protéine S100B chez 55 patients consécutifs s'étant présentés pour une fracture non-complicquée dans les premiers 24h en excluant tous les patients polytraumatisés et/ou ayant des signes de trauma à la tête. De ces 55 patients, 16 présentaient une élévation significative au-dessus du seuil de 15 µg/L.[45] Enfin, une élévation de la protéine S100B peut également survenir chez un patient ayant une fracture du crâne sans nécessairement avoir une hémorragie intracrânienne.[39]

Selon la littérature actuelle, il semble que la protéine S100B soit un biomarqueur avec une haute sensibilité, mais une faible spécificité dans la détection de lésions cérébrales.[36] Dans une étude effectuée chez des patients souffrant d'un TCCL isolé, la protéine S100B avait tendance à s'élever dans le cadre d'une hémorragie intracrânienne, d'un dommage axonal ou d'une fracture du crâne.[39] L'utilisation de la protéine ne permet pas de déterminer la pathologie exacte en cause. Il a aussi été décrit que la protéine pouvait s'élever dans le cadre d'hémorragies intracrâniennes non traumatiques comme dans les accidents vasculaires cérébraux.[46] Dans une récente étude multicentrique, Egea-Guerrero et al. ont observé une association significative entre le nombre de foyers hémorragiques et l'élévation sérique la protéine S100B. En effet, plus le nombre de foyers hémorragiques augmentait, plus le dosage de la protéine S100B était élevé.[47] Son utilisation à l'urgence face aux TCCL se fait dans l'objectif d'éliminer une hémorragie cérébrale sous-jacente significative.[48] Une augmentation des valeurs sériques de la protéine S100B peut être observée lorsqu'un patient présente une ou

plusieurs lésions cérébrales importantes.[49] La protéine S100B a également fait l'objet de recherches afin d'établir si celle-ci est en mesure d'aider à établir le pronostic des patients ayant subi un TCCL.[50] Suite à une récente méta-analyse, la S100B semble avoir un rôle limité afin d'identifier les patients à risque de syndrome post-commotionnel.[50] Lors de la dernière mise à jour publiée par l'ACEP sur le TCCL, la protéine S100B a fait l'objet d'une recommandation de niveau C, signifiant un faible niveau de preuve scientifique. En fait, le guide clinique énonce qu'un patient ayant subi un TCCL isolé pourrait être libéré de l'urgence sans tomodensitométrie cérébrale, si un dosage de la protéine S100B est inférieur à 10 u/L dans les quatre heures suivant le traumatisme. Notons cependant une disparité, car le guide clinique énonce que le « Food and Drug Administration » (FDA) n'a pas encore approuvé l'utilisation de ce test.[27]

En 2015, Heidari et al. ont publié une méta-analyse sur l'utilisation de la protéine S100B dans la prédiction des hémorragies intracrâniennes visibles à la tomodensitométrie cérébrale incluant 26 articles pour un total de 5777 patients ayant subi un TCCL.[36] Cette méta-analyse suggère une association entre une élévation de la protéine S100B et la présence de blessures intracrâniennes (1,92, IC 95% 1,29–2,45). Les auteurs ont étudié trois seuils de dosage de la protéine S100B afin de comparer la sensibilité et la spécificité face à la prédiction des trouvaillles radiologiques à la tomodensitométrie cérébrale : 0,10–0,15 u/L sensibilité 93,83 (IC à 95% = 88,99–98,67) et spécificité 37,06 (IC à 95% = 29,67–44,44); 0,16–0,20 u/L sensibilité 98,65 (IC à 95% = 95,53–101,77) et spécificité 50,69 (IC à 95% = 40,69–60,69) et >20u/L sensibilité 99,63 (IC à 95% = 96,00–103,25) et spécificité 46,94 (IC à 95% = 39,01–54,87).[36]

Afin d'évaluer avec précision la protéine S100B, une étude a présenté les dosages de la protéine suivant un TCCL en évaluant les patients non seulement par tomodensitométrie cérébrale mais également par résonance magnétique. Bien que peu utilisée pour l'évaluation des patients souffrant d'un TCCL en raison du manque d'accessibilité et d'une longue durée pour la réalisation de l'examen, la résonance magnétique permet d'identifier un plus grand nombre de lésions affectant le parenchyme cérébral. Les auteurs ont ainsi maximisé l'évaluation de la protéine en corrélation avec les examens radiologiques. La sensibilité trouvée était de 100%, une faible spécificité (25%) et une valeur prédictive négative (VPN) de 100%.[51]

Dans une étude publiée en 2006 en par Biberthaler et al., les auteurs ont analysé la valeur diagnostic de la protéine S100B avec un important recrutement (1300 participants) proposant une valeur seuil à 0,10u/L pour obtenir une sensibilité à 99%.[4] La valeur seuil de 0,10 a été sélectionnée dans cette étude afin de minimiser le risque de manquer une hémorragie intracrânienne. En raison d'une demi-vie moyenne de 90 minutes, le délai entre le traumatisme et la prise de sang est un enjeu important. D'ailleurs, l'étude de Biberthaler et al. a fixé le délai à 3h. Suite à cette publication, Allouchery et al. ont voulu valider ces résultats de façon prospective chez 1449 patients et explorer l'hypothèse que le nombre de tomodensitométries cérébrales pouvait être diminué de 30%. La sensibilité obtenue a été de 96,4% (IC à 95%: 87,5%–99,6%) avec une spécificité de 33,4% (IC à 95%: 31%–36%) et une VPN de 99,6% (IC à 95%: 98,5%–99,9%) avec une réduction potentielle du nombre de tomodensitométrie cérébrale de 32,3%. Les auteurs n'ont pas identifié une différence significative dans l'augmentation du dosage de la protéine S100B chez les patients prenant un antiplaquettaire comparé aux patients sans ce type de médication. Cependant, une élévation des valeurs de la protéine S100B a été identifié en fonction de l'âge entraînant une baisse de la spécificité chez les patients âgés de >65 ans (n=504) 18,7% (IC à 95%: 15,3%–22,3%).[52] D'autres études utilisent également un délai maximal de 3h pour effectuer le prélèvement suivant le traumatisme afin de maximiser la sensibilité du test. [53, 54] Cependant, cette décision entraîne une réduction du nombre de patients pouvant potentiellement bénéficier de ce prélèvement. Bien que cela participe à l'élaboration d'une méthodologie robuste, la grande faiblesse de ces études est le manque d'applicabilité à la réalité clinique. En effet, peu de patients souffrant d'un TCCL se présenteront et seront évalués en moins de 3h suivant le traumatisme. Pour cette raison, plusieurs études ont choisi un délai de 6h suivant le traumatisme. [55-57] Notons l'étude prospective multicentrique de Egea-Guerro et al. voulant valider la performance de la protéine S100B dans un délai de 6h. Le nombre de patients identifiés au sein de l'étude avec une hémorragie intracrânienne était de 8,5%. Les patients présentant une hémorragie intracrânienne avaient une augmentation statistiquement significative du dosage de la protéine S100B. Les auteurs ont effectué la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) en utilisant la valeur seuil de 0,10 u/L. La sensibilité obtenue a été de 95,5%, une spécificité de 30,7% pour une valeur prédictive négative de 98,6%. À l'aide d'une analyse multivariée, les auteurs ont identifié trois facteurs de risque indépendant de souffrir d'une hémorragie intracrâniennes suite à un TCCL : le sexe masculin rapport de cote (OR : 5,39; IC à 95% : 1,45–20,10), l'âge > 65 (OR : 2,97; IC à 95% : 1,04–8,44) et un dosage de protéine S100B > 0,10 µg/L (OR: 7,93; IC à 95%: 1,03–60,76).[47] L'identification de ces facteurs de risque a fait l'objet

d'analyses de sous-groupes dans cette étude. Plusieurs autres études ont montré que la sensibilité était comparable chez les sous-groupes dont le dosage était effectué dans un délai inférieur à 3h ou inférieur à 6h. [53, 54] [55-57].

La performance de la protéine en pédiatrie est également prometteuse. Manzano et al. ont publié une étude de cohorte prospective multicentrique recrutant 80 enfants nécessitant une tomodensitométrie cérébrale. En incluant les enfants se présentant dans les 6h suivant le TCCL, la sensibilité obtenue pour un seuil fixé à 0,14 a été de 95% (IC à 95% : 77%-100%) chez tous les enfants et de 100% (IC à 95% : 81%-100%) chez les enfants âgés de plus de 2 ans.[58]

Par ailleurs, dans une population de patients d'âge médian de 83 ans, Thaler et al. ont observé une sensibilité de 98.0% (IC 89.5%-99.7%), une spécificité 35.3% (IC 31.9%-38.8%) et une valeur prédictive négative 99.6% (IC 97.9%-99.9%) pour la présence de lésions intracrâniennes.[54]

1.4. Utilité des biomarqueurs

Des économies substantielles pourraient découler de l'implantation d'un algorithme utilisant la protéine S100B.[59] En effet, l'utilisation combinée du dosage de la protéine S100B et des guides de décisions cliniques face aux TCCL pourrait diminuer la demande de tomodensitométries cérébrales d'environ 30%.[4, 48, 60, 61] Le prélèvement est facile à effectuer, valide même lorsqu'il est hémolysé et peu dispendieux.[62] Le coût pour doser la protéine est estimé à environ vingt dollars permettant d'obtenir le résultat en 18 minutes en utilisant le test offert par la compagnie Roche™.[63] La protéine S100B n'est pas influencée par le taux d'alcoolémie, représentant un avantage notable dans l'évaluation des patients intoxiqués consultant au département d'urgence suite à un TCCL.[52, 64] De plus, la protéine S100B ne subit aucune variation saisonnière.[65] En 2013, le comité Scandinave dédié à la neurotraumatologie a publié un guide clinique impliquant l'utilisation de la protéine S100B dans la prise en charge initiale des patients souffrant d'un TCCL ou un TCC modéré (annexe 3).[21] En effet, le guide clinique de la Scandinavie propose un algorithme où les patients ayant subi un TCCL devraient avoir un dosage de la protéine S100B si ceux-ci se présentent dans les 6h suivant le trauma et qu'ils sont considérés à faible risque.(annexe 4) Les patients considérés à faible risque par l'algorithme devant avoir un dosage de la protéine S100B sont ceux ayant un GCS de 14 ou 15 et présentant 2 épisodes de vomissement ou plus ou une perte de conscience suspectée/confirmée. Ce dosage est effectué afin d'inclure la valeur de la protéine S100B dans un guide clinique permettant de diminuer le

nombre d'examens radiologiques inutiles. La valeur seuil proposée dans ce guide clinique a été fixée à 0,10 u/L.[21] Une validation de cet algorithme a été effectuée en 2015.[61] Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective nichée dans une étude prospective destinée à l'évaluation de biomarqueurs cérébraux. Cette validation s'est déroulée dans six centres hospitaliers aux États-Unis. Les cliniciens utilisaient deux règles de décisions cliniques reconnues pour l'évaluation de la demande d'examens radiologiques : « The Canadian CT Head Rule » et le « New Orleans Criteria » (annexe 3).[66] Suite à la collecte prospective des données, les auteurs ont appliqué le guide clinique Scandinave de façon rétrospective afin de générer les résultats. Notons que la population à l'étude était seulement les patients ayant subi un TCCL. Une hémorragie intracrânienne a été identifiée chez 5% de cette population. Cette approche combinée a permis d'obtenir une sensibilité de 97% (95 % CI, 84–100%) et une spécificité de 34% (95% CI, 30–37%) dans la détection des hémorragies intracrâniennes. Des 340 patients évalués avec la protéine S100B, 118 ont eu un dosage sous le seuil significatif <0.10 µ/L et 222 ont été considérés comme ayant un dosage positif ≥0.10 µ/L. Seulement 1 patient ayant un dosage en-dessous du seuil fixé à 0,10 µ/L avait une lésion visible à la tomodensitométrie cérébrale. Aucune intervention neurochirurgicale n'a été nécessaire pour ce dernier. Notons également que 10 patients ont eu dosage de la protéine entre 6h et 24h en conservant le seuil de 0,10 µ/L et aucune lésion n'a été décelée lorsque le dosage était négatif.[61] Nous croyons que cette approche combinée représente un avancement potentiellement majeur dans l'évaluation initiale de ces patients. L'application de ce guide clinique pourrait diminuer, selon les auteurs, jusqu'à 32% le nombre de tomodensitométries inutiles.[61] Suite à ces deux publications une étude a été effectuée en Suède dans le but d'évaluer l'applicabilité de ce guide clinique. Le taux de conformité face à l'application du nouveau guide clinique Scandinave a été de 67%. Les auteurs ont révisé tous les dossiers médicaux en comparant la prise en charge effectuée au département d'urgence à celle suggérée par le guide clinique Scandinave. Notons que près du tiers des patients n'ont pas été traités conformément au guide clinique démontrant une adhérence mitigée des professionnels de la santé. Cet article suggère que cet algorithme incluant un biomarqueur est sécuritaire en ne manquant aucune lésion intra-crânienne significative. Cependant, il est difficile de statuer sur la sécurité de celui-ci en raison d'une déviation de protocole élevé. Par contre, les auteurs se sont intéressés à calculer les économies générées par l'application de ce guide. Avec une adhérence de 67%, les économies calculées dans cette cohorte ont été de 39 euros par patient. Si le guide avait été appliqué de façon rigoureuse, c'est-à-dire dans 100% des cas, l'économie aurait été de 110 euros par patient.[59] Bien que certains aspects de cette

règle de décision clinique différent légèrement de ce qui est utilisé en Amérique du Nord, nous retenons qu'une évaluation par approche combinée semble offrir une valeur ajoutée à la fois pour le patient et pour le système.

À notre connaissance, aucune étude avec la protéine S100B a élargie ses critères d'inclusion jusqu'à 24h pour l'évaluation des patients souffrant d'un TCCL. Afin de maximiser l'éligibilité des patients et de représenter plus réalistement le contexte clinique de nos départements d'urgence, nous avons fixé le délai maximal à 24h pour le dosage de la protéine S100B. Il est important de souligner l'importante hétérogénéité dans les études s'intéressant à la protéine S100B. À titre d'exemple, une des études les plus influentes dans le domaine incluait tous les patients avec un trauma isolé à la tête se présentant au département d'urgence avec un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13-15 dans les 3h suivant l'incident, avec au moins un des critères suivants : perte de conscience, amnésie post-traumatique, nausée, vomissement, céphalée intense, vertiges, faiblesse, intoxication, anticoagulation et âge > 60 ans.[4] On peut se questionner sur la présence d'un réel TCCL dans cette population. Tel qu'avancé par la méta-analyse sur la valeur diagnostique de la protéine S100B publiée par Mondello et al., les études proposent des critères d'inclusion définissant le TCCL significativement différents expliquant une forte hétérogénéité, observant des proportions d'hémorragies variant de 5% à 51%. [35] Actuellement aucune des règles décisionnelles validées ne s'est intéressée à combiner l'une de ces règles à un/des biomarqueur(s) Nous croyons que l'ajout de la protéine S100B à la CCHR pourrait permettre de réduire le nombre de TDM cérébrales chez les patients ayant subi un TCCL. Nous évaluerons ainsi la performance de la protéine S100B dans une population de patients ayant un diagnostic de TCCL selon le « TASK Force » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). De plus, nous explorerons la valeur diagnostique de la protéine S100B jusqu'à 24h suivant le trauma. Cette étude représente davantage la réalité clinique de nos départements d'urgence. Si cette stratégie est montrée sécuritaire et efficace pour réduire le nombre de tomodensitométrie cérébrale après un TCCL, elle pourrait s'avérer bénéfique pour la santé des patients en diminuant les irradiations inutiles et pour le système de santé en améliorant la gestion des ressources matérielles, humaines et économiques.

Objectif de l'étude

Cette étude prospective multicentrique a pour objectif d'évaluer la valeur diagnostique de la protéine S100B en proposant une approche combinée avec l'utilisation de la règle de décision clinique Canadian CT Head Rule (CCHR) pour détecter la présence d'hémorragies intracrâniennes cliniquement significatives.

Chapitre 2. Objectifs et hypothèses

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la valeur diagnostique de la protéine S100B par approche combinée avec l'utilisation de la règle de décision clinique Canadian CT Head Rule (CCHR) pour détecter la présence d'hémorragies intracrâniennes cliniquement significatives chez les patients non-hospitalisés souffrant d'un TCCL qui se présentent au département d'urgence. La détection des hémorragies cliniquement significatives a été choisie comme objectif principal, car cela représente la question d'intérêt pour les cliniciens, amenant souvent un changement dans la prise en charge des patients. En d'autres termes, l'étude vise à déterminer si le dosage sanguin de la protéine S-100B permet d'améliorer la valeur diagnostique du CCHR chez les patients présentant au moins un des critères suggérant la demande de tomodensitométrie cérébrale. Cette étude pourrait ainsi mener à une modification du CCHR avec l'introduction d'un dosage de la protéine, qui s'insérerait suite à l'évaluation clinique du médecin. En suivant cet algorithme, si la règle CCHR suggère d'effectuer une tomodensitométrie cérébrale, un dosage de la protéine S100B serait effectué. Un dosage négatif viendrait suggérer au clinicien de ne pas prescrire une tomodensitométrie cérébrale. L'hypothèse est que l'ajout du dosage sérique de la protéine S-100B pourrait permettre de diminuer le nombre de tomodensitométries cérébrales effectuées dans cette population[21].

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

1. La valeur diagnostique de la protéine S100B par approche combinée avec l'utilisation de la règle de décision clinique du Canadian CT Head Rule (CCHR) pour détecter la présence de l'ensemble des hémorragies intracrâniennes, cliniquement significatives ou non, chez les patients non-hospitalisés souffrant d'un TCCL.
2. La valeur diagnostique du dosage sérique de la protéine S-100B utilisée seule pour prédire les lésions traumatiques intracrâniennes cliniquement significative

Chapitre 3. Méthodologie

3.1. Devis de l'étude

Ce projet est issu d'une étude de cohorte prospective multicentrique menée dans cinq centres hospitaliers canadiens entre juillet 2013 et juillet 2016.

3.2. Population

Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir subi un TCCL et avoir une échelle de coma de Glasgow entre 13 et 15 lors de l'évaluation au service d'urgence. Le patient devait présenter au moins un des symptômes suivants : perte de conscience de moins de 30 minutes, confusion, désorientation, amnésie de l'évènement, amnésie rétrograde, amnésie post traumatique de moins de 24h, convulsions post traumatiques ou autres symptômes neurologiques transitoires (perte de vision, diplopie, ataxie, dysarthrie, paresthésie ou étourdissement)[61]. L'évaluation clinique et le prélèvement de la protéine S100B devait être obtenu dans les premières 24h suivant le TCCL. Les patients n'étaient pas éligibles à l'étude si ceux-ci étaient âgés de moins de 16 ans ou devaient être hospitalisés. Un patient était considéré avoir un TCCL isolé, si aucune autre blessure n'avait été notée lors de l'évaluation initiale. Tous les patients recrutés dans l'étude ont donné leur consentement.

Le recrutement des patients a été effectué à l'aide d'un questionnaire standardisé dans cinq centres hospitaliers au Canada: Hôpital de l'Enfant-Jésus du centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval (Québec), Hôtel-Dieu de Lévis (Québec), Hôpital de Trois-Rivières (Québec), Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Québec), Hôpital d'Ottawa (Ontario). Une infirmière de recherche était disponible dans les différents départements d'urgence. Pour les plages de découverte, les médecins avaient été informés du projet et ils étaient aptes à recruter les patients.

3.3. Issues cliniques évaluées

Les données ont été collectées de façon prospective à l'aide d'un questionnaire standardisé (annexe 5). Le diagnostic de TCCL devait être posé par le médecin traitant suite à l'anamnèse et l'examen physique. Le questionnaire devait être complété par le médecin ou un membre de l'équipe de recherche permettant ainsi le recueil des données sociodémographiques et cliniques suivantes : l'âge, le sexe, le mécanisme de blessure, les symptômes associés au TCCL ainsi que le délai entre le trauma et la prise de sang.

3.3.1. Variable d'issues principales et secondaires

L'échantillon permettant le dosage de la protéine S100B a été obtenu à l'aide d'une prise de sang réalisée dans les 24 heures suivant le traumatisme. L'infirmier/ère du département d'urgence a effectué les prélèvements sanguins avec un tube PST Gel and Lithium. Par la suite, tous les échantillons sanguins ont été envoyés au laboratoire selon les procédures habituelles. Dans tous les laboratoires respectifs, les prélèvements ont été centrifugés à 1300g RCF (Relative Centrifugal Field) pendant 10 minutes à 22 degrés Celsius. Suite à la centrifugation, le plasma recueilli a été divisé en 3 aliquotes d'environ 1 mL. Les aliquotes ont été congelées à -20 degrés Celsius au laboratoire de l'hôpital. Les échantillons ont été emballés, déposés sur de la glace sèche et acheminés en moins de 2 semaines au laboratoire de recherche central au CHUL pour être congelés à -80 degrés Celsius. Chaque tube a été dénominalisé par souci de confidentialité et conséquemment numéroté. Les prélèvements ont été analysés par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). L'appareil utilisé provient de la compagnie Milliporetm. La variable d'issue principale est l'identification d'une lésion cliniquement significative selon les critères de signifiante de Stiell et al. Afin d'identifier et de statuer sur les lésions, les patients ayant eu un critère positif à l'application du CCHR ont subi une tomodensitométrie cérébrale dans l'un des cinq départements d'urgence participant à l'étude. Les tomodensitométries cérébrales ont été réalisées selon les protocoles radiologiques et les appareils propres à chaque milieu. Les examens ont été réalisés sans injection de produit de contraste. Tous les patients recrutés à l'étude faisaient l'objet d'un suivi à trois mois. Les données concernant TCCL étaient détaillées dans un questionnaire avec une question ouverte et une série de questions dirigées. Si le patient n'avait pas eu de tomodensitométrie cérébrale, nous avons assumé que les patients n'avaient pas de lésion intracrânienne significative si le suivi téléphonique à trois mois ne rapportait aucun événement.

3.4. Collecte de données et variables

Les lésions traumatiques intracrâniennes découvertes à la tomodensitométrie cérébrale ont été interprétées en fonction des critères de signifiante clinique proposés par Stiell et al. Toutes les lésions intracrâniennes sont jugées significatives sauf si le patient est neurologiquement intact et l'imagerie présente l'un des critères suivants : contusion unique de moins de 5 mm, une hémorragie sous-arachnoïdienne de moins de 1mm, un hématome sous-dural de moins de 4 mm, la présence de pneumocéphalie isolée ou une fracture du crâne sans atteinte de la table interne. Les tomodensitométries cérébrales ont été interprétées par le radiologiste traitant dans le centre hospitalier

d'attache. Toutes les lectures de tomodensitométries cérébrales ont été effectuées à l'aveugle du dosage de la protéine S-100B. Si une mesure n'était pas précisée concernant la taille des lésions dans le rapport radiologique, ne permettant pas de classer cette dernière dans la catégorie d'anomalie cliniquement significative ou non, nous avons détaillé l'anomalie traumatique et placé celle-ci dans la catégorie non cliniquement significative. Cette approche conservatrice permet d'estimer avec certitude l'association potentielle entre une élévation du dosage de la protéine S100B et une lésion cliniquement significative. Les rapports ont été révisés de manière indépendante par deux chercheurs afin de déterminer s'il s'agit d'une lésion traumatique, cliniquement significative ou non.

3.5. Analyses statistiques

Nous avons présenté des analyses descriptives avec des proportions ou des moyennes avec leur mesure de dispersion correspondante. La protéine S100 β avait une distribution asymétrique à droite, nous l'avons donc analysée en utilisant une médiane. Pour l'association entre la présence d'une lésion intracrânienne cliniquement significative et une concentration élevée de la protéine S100 β ($\geq 10 \mu\text{g} / \text{L}$), nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives avec des intervalles de confiance binomiaux exacts à 95%.

Les valeurs de la protéine S100 β étaient inférieures à la limite de détection chez 7,8% des patients. Ces patients se sont vu attribuer une concentration égale à 0,5 fois la limite de détection (c.-à-d. 1,35 pg / mL) selon les recommandations de l'Environmental Protection Agency.[67] De plus, deux des sept critères CCHR avaient des valeurs manquantes (8,2% pour le score de l'échelle de coma de Glasgow à 2 heures après la blessure et 11,9% pour l'amnésie rétrograde ≥ 30 minutes). Nous avons considéré que les données manquantes résultaient du hasard compte tenu des données observées et les données manquantes ont été imputées par imputation multiple avec des équations chaînées (MICE) [68]. Nous avons basé le nombre de données imputées sur la proportion totale de données manquantes. Le modèle d'imputation comprenait le résultat (présence de lésions intracrâniennes), les deux expositions potentielles (les sept critères CCHR et la protéine S100B, ainsi que des variables pour le sexe, les céphalées, une échelle de coma de Glasgow à l'arrivée, le délai entre la lésion et la présentation et l'état d'intoxication présumée.

Pour évaluer la robustesse de nos résultats, nous avons d'abord effectué les analyses de sous-groupes suivants: selon le sexe (homme vs femme), âge (<65 ans vs ≥ 65 ans), nature de la lésion (traumatisme

craniocérébral isolé versus patients présentant au moins une lésion concomitante) et délai entre le traumatisme et le prélèvement ($\leq 3h$ et $\leq 6h$). Deuxièmement, nous avons limité les analyses aux patients disposant de données complètes sur les concentrations sériques de la protéine S100 β et les critères CCHR.

Nous avons effectué les analyses statistiques à l'aide du logiciel Statistical Analysis System (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis, v. 9.4). La signification statistique a été fixée à 5% (tests bilatéraux) pour toutes les analyses.

3.6. Éthique

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Québec – Université Laval ainsi que par les divers comités d'éthiques des centres hospitaliers recruteurs.

Chapitre 4. Article

S100B serum protein level for the detection of clinically significant intracranial hemorrhage in patients with mild traumatic brain injury: a prospective cohort study

Julien Blais-L'Écuyer^{1,2}, MD Candidat MSc, Eric Mercier^{1,2}, MD MSc, Pier-Alexandre Tardif¹, MSc, Patrick Archambault^{2,3}, MD MSc, Jean-Marc Chauny⁴, MD MSc, Simon Berthelot¹, MD MSc, Jérôme Frenette¹, PhD, Jeffrey J Perry⁵, MD MSc, Ian Stiell⁵, MD MSc, Marcel Émond^{1,2}, MD MSc, Jacques S. Lee⁶, MD MSc, Eddy Lang⁷, MD MSc, Andrew McRae⁷, MD MSc, MD MSc, Valérie Boucher^{1,2}, MSc, Natalie Le Sage^{1,2}, MD PhD

Affiliations

1. Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec, Canada
2. Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval, Québec, Canada
3. Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Centre hospitalier affilié universitaire Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis, Canada
4. Université de Montréal, Canada
5. Ottawa Hospital Research Institute and Department of Emergency Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada
6. Sunnybrook Research Institute, Toronto, Canada
7. University of Calgary, Calgary, Canada

Correspondence to

Natalie Le Sage
Université Laval
Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval
1401, 18^e rue, Québec, QC, Canada, G1J 1Z4
Telephone number: 418-649-0252 ext. 65277
Fax number: 418-649-5975
natalie.lesage@fmed.ulaval.ca

Keywords

Mild traumatic brain injury, head computed tomography, S100B protein, biomarker, intracranial hemorrhage

RÉSUMÉ

Contexte: Le recours à la tomodensitométrie (TDM) cérébrale après un traumatisme cranio-cérébral léger (TCCL) est fréquent. Le dosage sérique de la protéine S100B pourrait être utile afin de diminuer la demande de TDM cérébrale.

Objectif: Déterminer la valeur diagnostique de la protéine S100B dans la détection de lésions cérébrales cliniquement significatives suivant un TCCL et évaluer la diminution potentielle du nombre de tomodensitométrie cérébrale suivant un TCCL.

Méthode: Cette étude de cohorte prospective multicentrique menée dans cinq centres hospitaliers canadiens compte 476 patients. Les patients devaient avoir subi un TCCL et avoir un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow entre 13 et 15. L'évaluation clinique et le prélèvement de la protéine S100B devaient être obtenus dans les premiers 24 heures suivant le TCCL.

Outcome primaire : Détection des lésions intracrâniennes cliniquement significatives à la TDM. Toutes les lésions intracrâniennes ont également été étudiées.

Résultats: Des 476 patients inclus à l'étude; l'âge moyen (DS) était de 41 (18) ans et 150 (31,5%) étaient des femmes. Vingt-quatre (5,0%) des patients avaient une hémorragie intracrânienne cliniquement significative, tandis que 37 (7,8%) avaient un saignement intracrânien. La valeur médiane (IQR) de la protéine S100B était de 0,043 µg / L (0,008-0,080) pour les patients présentant une lésion cérébrale cliniquement significative; 0,039 µg / L (0,023-0,059) ayant une pour les patients sans lésion cérébrale cliniquement importante. La sensibilité et la spécificité du dosage sérique de la protéine S100B utilisée seule pour détecter une lésion cliniquement significative au cours des 24 heures étaient de 16,7% (IC à 95% de 4,7 à 37,4) et de 88,5% (IC à 95% de 85,2 à 91,3)

Conclusion: Le dosage de la protéine S100B chez des patients ayant subi un TCCL ne permet pas une réduction des TDM cérébraux.

ABSTRACT

Context: Unnecessary use of head computed tomography (CT) following a mild traumatic brain injury (mTBI) is frequent. S100B serum protein level might be helpful reducing those imaging.

Objective: To evaluate if the S100B serum protein level is associated with clinically important brain injury and could be used to reduce the number of head CT following a mTBI.

Design, setting and patients: We analyzed data from 476 patients recruited in a multicenter prospective cohort study conducted in five Canadian hospitals. Patients were included if they had a mTBI with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 13 to 15 in the emergency department (ED) and a S100B blood sample drawn within 24-hours after the injury.

Main outcome measure: The main outcome was the presence of clinically important brain injury, while all type of intracranial bleedings were also reviewed.

Results: 476 patients were included in the study; the mean age (SD) was 41 (18) years old and 150 (31,5%) were female. Twenty-four (5.0%) patients had a clinically significant intracranial hemorrhage while 37 (7.8%) had any type of intracranial bleeding. The median value (IQR) of the S100B was: 0.043 ug/L (0.008-0.080) for patients with clinically important brain injury versus 0.039 µg/L (0.023-0.059) for patients without clinically important brain injury. Sensitivity and specificity of the S100B protein level if used alone to detect clinically important brain injury were respectively 16.7% (95% CI 4.7-37.4) and 88.5% (95% CI 85.2-91.3).

Conclusion: In this mTBI patients' cohort, S100B serum protein levels for the detection of clinically important brain injury was not useful and would not have reduced the number of head CT.

INTRODUCTION

Mild traumatic brain injury (mTBI) is a major public health problem. The annual incidence of mTBI per 100,000 population has been estimated to be 600, worldwide.[1] mTBI, which is defined by most experts as a head injury associated with loss of consciousness and/or an amnesia and/or a disorientation with a Glasgow Coma Scale score of 13-15,[2-4]. It is the most common form of traumatic brain injury (TBI), representing 70 to 90% of all TBI.[5] About 10% of patients will have an intracranial injury detected on computed tomography (CT) following a mTBI but less than 1% will require a neurosurgical intervention.[6-9] For those requiring an intervention, this can be catastrophic if the intracranial injury is not promptly identified.[2, 7]

Clinical assessment of patients with mTBI is challenging and overuse of head CT in the emergency department (ED) is a major problem. Even with the Canadian CT head rule (CCHR), which is a validated and recommended tool to guide the emergency physician ordering a head CT, up to 30% of patients without an indication to perform a head CT following a mTBI have one while in the ED.[10-16] During the last decades, studies have attempted to reduce unnecessary head CTs following a mTBI by identifying new tools aiming to predict intracranial bleeding. Thus, neurobiochemical markers have attracted the attention of the medical community to refine current models to detect intracranial hemorrhages and better predict the evolution of these injuries.[17, 18] S100B protein is one of the most studied biomarkers to evaluate of traumatic brain hemorrhage.[19] A higher level of S-100B protein has been associated with intracranial hemorrhage following a mTBI.[20] Following trauma, the protein is released by the injured cells within seconds of impact.[21] A blood elevation of S100B protein may indicate a dysfunction of the blood-brain barrier and hence a potential injury.[10, 17]. Some studies have investigated the sensitivity of the S100B protein in the early detection of intracranial lesions on head CT. The results have been promising.[14, 22-24] However, most studies have used S100B protein in heterogeneous populations and for patients with a low-risk of intracranial bleeding, including "minor head injuries" or "minimal head trauma". Furthermore, they have included unrepresentative populations with age and comorbidities exclusion criteria and have often used restrictive delays between the head trauma and the blood sampling which are not generalizable to the mTBI ED population.[25]

Although S100B protein is considered a sensitive marker for the detection of mTBI,[14, 22] its usefulness to reduce the number of unnecessary head CTs in patients with a mTBI has been

insufficiently studied.[1] The primary objective of this study was then to evaluate the diagnostic value of the S100B serum protein level drawn in the 24-hours following a mTBI to predict the presence of clinically significant intracranial hemorrhage. The secondary objectives were to evaluate the diagnostic value of the S100B protein serum level used alone to predict the presence of all intracranial hemorrhage in adults following a mTBI.

METHODS

Study setting and population

This research is in a secondary analysis of data from a multicenter prospective cohort study conducted in five Canadian hospitals between July 2013 and July 2016. The primary research aimed at predicting post-concussive syndromes in patients with mTBI, as well as the head CT use in this context. Eligibility was based on the patient having:

- 1- A mTBI defined by the task force as a trauma patient with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 13 to 15 in the ED and at least of the following [3]: loss of consciousness less than 30 minutes, confusion, disorientation, amnesia of the event, retrograde amnesia, post-traumatic amnesia less than 24 hours, post-traumatic convulsions or other transient neurological symptoms (loss of vision, diplopia, ataxia, dysarthria, paresthesia or dizziness);
- 2- Injury in the previous 24 hours;
- 3- S100B protein blood sampled within 24 hours after the injury.[2]

Patients were ineligible if they were younger than 16 years old or if they were hospitalized. ED physicians or research nurses collected the data using a standardized questionnaire. A patient was considered to have an isolated mTBI if no other injury was found at the initial assessment in the ED. Head CT was obtained at the discretion of the attending physician and was thus not performed in every patient. Consequently, enrolled patients underwent a structured telephone follow up at 3 months after the index visit by a research assistant. Circumstances and information about the accident, the injuries, the medical treatment and sequel were detailed in a questionnaire. We used a proxy outcome measure identical to that used in the CCHR rules studies. We assumed that patients who did not have an initial

head CT during the medical assessment and had no symptoms at 3-month follow up, were free of any clinically significant intracranial hemorrhage.

Blood sampling

All blood samples collected in the ED's by the clinical nurse after confirming the eligibility and obtain the consent of the patients were sent immediately to local laboratories to be centrifuged at 1300g RCF (Relative Centrifugal Field) for 10 minutes at 22°C or less. Following centrifugation, the collected plasma was frozen at -20°C for a maximum of two weeks. Samples were then expedited to the Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) Central Research Laboratory to be frozen at -80 degrees Celsius. Each tube was denominalized to ensure confidentiality. According to the manufacturers' protocols, S100B protein levels were measured using Human Protein ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) kit from Millipore Sigma® (Germany) for plasma samples. The detection limit of the assay used was 0.0027 µg/L. Detection of a clinically significant intracranial lesion occur when a S100β protein level is ≥ 0.10 µg/L.[10, 11]

Outcome

The primary outcome was the presence of any clinically important brain injury, as determined by the head CT scan on the index visit or through self-reporting at the 3-month follow-up phone call. Head CT were interpreted in each participating center by the attending radiologist who was on service and who was blinded to the S100B serum protein level. Clinical significance of intracranial traumatic lesions discovered on head CT were thereafter blindly interpreted by two independent reviewers (two trained emergency doctors) according to the clinical significance criteria proposed by Stiell et al.[2] Clinically insignificant lesions included patients who were neurologically intact and had the following CT findings: (1) single contusion of less than 5 mm in diameter, (2) localized subarachnoid blood less than 1 mm, (3) subdural hematoma less than 4 mm or (4) closed depressed skull fracture not through the inner table. Multiple non-clinically significant lesions were classified into the category of non-clinically significant lesions. All other brain injuries were considered clinically significant. If the measurement of a lesion was not specified, the traumatic anomaly was classified as non-clinically significant.

Statistical analysis

Descriptive analyses are presented with proportions or medians with their corresponding measure of dispersion. We calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values with exact binomial 95% confidence intervals (CI) to detect the presence of a clinically significant intracranial lesion when the S100B serum protein level was $\geq 0.10 \mu\text{g/L}$. [10, 11] S100B protein had a right-skewed distribution so we described it using a median.

For calculation of the median, S100B protein values were below the limit of detection (2.7 pg/mL or 0.0027 $\mu\text{g/L}$) in 7.8% of patients and were given a concentration equal to half the limit of detection based on recommendations from the Environmental Protection Agency.[26] For missing values, we imputed missing data using multiple imputation with chained equations (MICE) when relevant. We based the number of imputed datasets on the total proportion of missing data.[27] The imputation model for the variable GCS at 2 hours following injury included the outcome (presence of intracranial lesions), the potential exposure (S100 β protein) as well as variables for sex, headache, GCS on arrival, delay between injury and presentation, and status of suspected intoxication.

We performed predetermined subgroup analyses: sex (male vs. female), age (<65 vs. ≥ 65 years old), nature of injury (isolated mTBI vs. patients with at least one concomitant injury), and delay between trauma and plasma sampling ($\leq 3\text{h}$ and $\leq 6\text{h}$). We restricted analyses to patients with complete data on S100B serum protein concentrations. We conducted statistical analyses using Statistical Analysis System (SAS Institute, Cary, NC, USA, v. 9.4). Statistical significance was set at 0.05 (two-sided tests) for all analyses

Ethics

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee in all of the recruiting hospitals. Patients consent was obtained during their visit in the ED.

RESULTS

A total of 476 patients were included in the study. The mean delay (SD) between the time of the trauma and the blood sampling was 8.5 (10.5) hours. Among all patients in the cohort, 24 (5.0%) patients had a clinically significant brain injury while 37 (7.8%) presented clinically and not clinically brain injury.

The majority of patients were under 65 years (88.4%) and were male (68.5%) (Table 1). The GCS on arrival was 15 in most patients (85.7%). A total of 172 (39.5%) patients had isolated mTBI. The concomitant presence of at least one fracture was noted in 86 (18.1%) patients. Two hundred and eleven (47.0%) patients had at least one of the seven criteria included in the CCHR to justify a CT scan. Despite the CCHR recommendations, an additional 91 (19.1%) patients had a head CT scan during their initial evaluation in the ED. At the three-month follow-up, 112 (23,5%) patients were lost, but only 40 (8.4%) of them did not have an initial head CT.

Association between S100B serum protein level and intracranial hemorrhage

The median value (IQR) of the S100B serum protein level was: 0.0394 (0.0231-0.0605) for all patients, 0,043 ug/L (0.008-0,080) for patients with clinically important brain injury versus 0,039 µg/L (0.023-0.059) for patients without clinically important brain injury. Therefore, the S100B serum protein level was not associated with either clinically significant intracranial hemorrhage alone or all intracranial hemorrhage. The S100B serum protein level and intracranial findings of patients with intracranial hemorrhage are presented in Table 2. Sensitivity and specificity of the S100B serum protein level were respectively 18.2% and 88.5% (n= 476) to predict clinically significant bleeding while they were 17.7% and 88.5% (n=476) to predict any intracranial hemorrhage (Table 3). In patients with isolated mTBI, the sensitivity and specificity were respectively 25.0% and 89.6% (n= 172). The sensitivity was 66.7% and the specificity 93.7% in patients with isolated mTBI and a sampling taken within 6 hours after trauma for the detection of brain injury (n= 114). Age and sex did not influence the association between S100B protein level and intracranial hemorrhage. Using the traditional threshold of $\geq 0.10 \mu\text{g/L}$ to perform a head CT, only 4 of the 24 (16.7%) of the clinically significant intracranial hemorrhage would have been identified.

DISCUSSION

In our cohort of non-hospitalized patients following a mTBI, the S100B serum protein level showed a poor association with clinically important brain injury and would not have been useful to reduce the number of head CT performed in the ED. A serum S100B concentration of 0.10 ug/L would have missed 83.3% of clinically important brain injuries

Several studies published data on diagnostic sensitivity of S100B protein, but most of them included patients with “minor head trauma” not well defined that don’t have indications for a head CT using validated criteria.[11, 22] Our study included only patients with a mTBI diagnosis. We used the definition proposed by the TASK force,[4] which allowed a judicious selection of patients suffering a mTBI. This set of criteria is intended to be more selective and more precise in the definition of mTBI and was accordingly used for the derivation and validation of the CCHR.[2, 9]

Many studies about the S100B protein have been focused on the detection of any intracranial lesions.[19] From a clinician’s perspective, the detection of clinically significant hemorrhage is a more useful outcome. Few studies have used a well-defined set of criteria to identify this type of intracranial lesion. We decided to use the significance criteria proposed by Stiell and al.[2] This allows a better definition of our outcome and helps to clarify the value of the S100B protein in this clinical setting.

The delay between the mTBI and the blood sampling could potentially modify the association between intracranial hemorrhage and S100B serum protein levels as the half-life of the S100B protein is 90 to 120 minutes, it is biologically plausible that the detectable concentration of the S100B protein decreases as time elapses.[28, 29] Several studies used a shorter delay of enrollment, 3 to 6-hours following the trauma, to evaluate the diagnostic value of S100B protein in the detection of brain hemorrhage.[10-16] Most of them obtained an excellent sensitivity. Our sensitivity was only 16.7% to detect clinically significant intracranial hemorrhage. This might limit the usefulness of the S100B protein measurement of the 156 (32.8) % mTBI after 6-hours. Our results shown that the S100B protein doesn’t seem to have diagnostic utility in the first 24 hours during the evaluation of patients who have undergone a mTBI for the detection of clinically significant intracranial hemorrhage.

While initial S100B serum protein levels have been associated with prognosis following a moderate or severe TBI, other biomarkers could be more specific to detect clinically important brain injury following

a mTBI but data are lacking.[30] Biomarkers such as glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron specific enolase (NSE), ubiquitin c-terminal hydrolase (UCH-L1), neurofilament light chain (NF-L), and tau have all been studied. In a recent meta-analysis, the five biomarkers were compared.[19] S100B protein was the most studied biomarker. Nevertheless, very few studies were dedicated to the other biomarkers[19] A promising recent study proposes a multiplex test which includes four biomarkers: GFAP, UCH-L1, NF-L and Tau. The combination of the four biomarkers could offer more information to identify intracranial hemorrhage.[31]

LIMITATIONS

We identified some limitations. For this study, we used a convenience sample of secondary data initially dedicated to assessing head CT scan in patients who were not hospitalized. It is therefore impossible to use our data to assess the ability to predict the need for neurosurgery because none of them underwent neurosurgery. Nonetheless, several recruiting hospitals observed patients clinically significant intracranial hemorrhage up to 24 hours without admitting them, so we have captured these cases. Indeed, when they had intracranial hemorrhage, some proportion of the patients included in our study were observed in the ED under the care of a neurosurgeon, for a period up to 48 hours after trauma. This practice is representative of the current management in some EDs across Canada.[32, 33]

CONCLUSION

Following a mTBI, S100B serum protein level was not associated with clinically significant intracranial hemorrhage and did not appear to be useful to reduce the number of CT prescribed in the ED and would have missed many clinically important brain injuries. Future research should focus on different ways to assess patient with a mTBI and ultimately reduce unnecessary head CT.

Tables

Table 1. Characteristics of included patients

		All patients (n=476)
Age, mean (SD)		40.9 (18.1)
	≥ 65 years old	55 (11.6)
Sex (male)		326 (68.5)
GCS on arrival		
	15	408 (85.7)
	14	63 (13.2)
	13	5 (1.1)
Mechanism of injury		
	Pedestrian struck by motor vehicle	19 (4.3)
	Fall from height >1 feet or 5 stairs	73 (16.6)
	Occupant ejected from motor vehicle	19 (4.3)
	Other	328 (74.7)
Isolated mTBI		172 (39.5)
Fractures		86 (18.1)
Head CT performed		316 (66.4)
Retrograde amnesia		127 (27.0)
Anterograde amnesia		237 (51.8)
Loss of consciousness		233 (49.3)
Confusion		266 (58.2)
Vomiting ≥ 2 episodes		30 (6.3)
Transient neurological symptoms		68 (14.3)
Seizures		15 (3.2)
Anticoagulant and coagulopathy		12 (2.5)
Suspected open or depressed skull fracture		7 (1.5)
Any sign of basal skull fracture		9 (1.9)
Suspected or proven alcohol intoxication		50 (10.5)

CT, computed tomography; GCS, Glasgow Coma Scale; mTBI, mild traumatic brain injury;

Table 2 Cerebral lesions and outcomes

ID	Age	S100B	Cerebral lesions	Outcome
1	59	0.016	EH	CS
2	64	0.185	SAH-S	CS
3	71	0.003	SAH-S	CS
4	43	0.129	SAH-S	CS
5	67	0.026	CC-S, SAH-S, SDH-N	CS
6	52	0.060	SDH-S	CS
7	47	0.047	CC-S, SK-N	CS
8	34	0.001	SAH-S	CS
9	42	0.004	SAH-S, P-N	CS
10	58	0.001	CC-S, SAH-S, SDH-S	CS
11	63	0.092	EH, SAH-S, SDH-N, SK-N, SDH-N	CS
12	39	0.060	SDH-S	CS
13	57	0.094	SDH-S	CS
14	76	0.061	CC-S, SAH-S	CS
15	53	0.042	CC-S, CC-S, SK-N	CS
16	23	0.001	CE, CC-M	CS
17	43	0.147	CE	CS
18	60	0.044	SAH-S	CS
19	61	0.039	EH, SDH-N	CS
20	67	0.001	SAH-S	CS
21	19	0.018	CE, CC-S, SDH-N, CC-N	CS
22	32	0.068	SAH-S, SK-N, CC-M	CS
23	25	0.012	EH	CS
24	67	0.264	SAH-S	CS
25	22	0.222	SDH-N, SDH-N	MNCS
26	16	0.030	CC-N, CC-N	MNCS
27	75	0.044	SDH-N, SAH-M	MNCS
28	51	0.052	CC-M, SAH-S	MNCS
29	70	0.091	CC-N, CC-N	MNCS
30	22	0.001	SK-N	NCS
31	56	0.005	SDH-N	NCS
32	53	0.019	CC-N	NCS
33	65	0.014	CC-N	NCS
34	55	0.012	SAH-M	NCS
35	52	0.046	SDH-M	NCS
36	16	0.043	SK-N	NCS
37	53	0.044	CC-N	NCS

CC-S: cerebral contusion significant, CC-N: cerebral contusion not significant, CC-M: cerebral contusion missing size. CE: cerebral edema, CS: clinically significant, EH: epidural hematoma, MNCS: multiple non clinical significant lesions, P-N: isolated pneumocephalus, SAH-S: subarachnoid hemorrhage significant, SAH-N: subarachnoid hemorrhage non-significant, SAH-M: subarachnoid hemorrhage missing size, SDH-S: subdural hematoma significant, SDH-N: subdural hematoma not significant, SDH-M: subdural hematoma missing size, SK: skull fracture without inner table involvement

Table 3. S100B sensitivities and specificities to predict clinically significant intracranial lesions and all lesions

	Clinically significant ICH	Any ICH
Blood sampling within 6h in all patients		
Sensitivity, %	18.2 (95% CI: 2.3 to 51.8)	17.7 (95% CI: 3.8 to 43.4)
Specificity, %	88.5 (95% CI: 84.2 to 91.7)	88.5 (95% CI: 84.3 to 91.8)
NPV, %	96.8 (95% CI: 94.0 to 98.5)	95.0 (95% CI: 91.8 to 97.3)
PPV, %	5.3 (95% CI: 0.6 to 17.8)	7.9 (95% CI: 1.7 to 21.4)
Patients, n	320	320
Blood sampling within 24h in all patients		
Sensitivity, %	16.7 (95% CI: 4.7 to 37.4)	13.5 (95% CI: 4.5 to 28.8)
Specificity, %	88.5 (95% CI: 85.2 to 91.3)	88.4 (95% CI: 85.0 to 91.2)
NPV, %	95.2 (95% CI: 92.7 to 97.1)	93.4 (95% CI: 89.4 to 94.7)
PPV, %	7.1 (95% CI: 1.9 to 17.3)	8.9 (95% CI: 2.9 to 19.6)
Patients, n	476	476
Blood sampling within 6h in isolated mTBI		
Sensitivity, %	66.7 (95% CI: 9.4 to 99.2)	66.7 (95% CI: 9.4 to 99.2)
Specificity, %	93.7 (95% CI: 87.4 to 97.4)	93.7 (95% CI: 87.4 to 97.4)
NPV, %	99.1 (95% CI: 94.8 to 99.9)	99.1 (95% CI: 94.8 to 99.9)
PPV, %	22.2 (95% CI: 2.8 to 60.0)	22.2 (95% CI: 2.8 to 60.0)
Patients, n	114	114
Blood sampling within 24h in isolated mTBI		
Sensitivity, %	25.0 (95% CI: 3.2 to 65.1)	22.2 (95% CI: 2.8 to 60.0)
Specificity, %	89.6 (95% CI: 83.9 to 93.8)	89.6 (95% CI: 83.8 to 93.8)
NPV, %	96.1 (95% CI: 91.7 to 98.6)	95.4 (95% CI: 90.8 to 98.1)
PPV, %	10.5 (95% CI: 1.3 to 33.1)	10.5 (95% CI: 1.3 to 33.1)
Patients, n	172	172

CI, confidence interval; mTBI, mild traumatic brain injury; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

REFERENCES

1. Cassidy, J.D., et al., *Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2004(43 Suppl): p. 28-60.
2. Stiell, I.G., et al., *The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury*. Lancet, 2001. **357**(9266): p. 1391-6.
3. Carroll, L.J., et al., *Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2004(43 Suppl): p. 113-25.
4. Ruff, R.M., et al., *Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper*. Arch Clin Neuropsychol, 2009. **24**(1): p. 3-10.
5. Holm, L., et al., *Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2005. **37**(3): p. 137-41.
6. Nahmias, J., et al., *Mild Traumatic Brain Injuries Can Be Safely Managed without Neurosurgical Consultation: The End of a Neurosurgical "Nonsult"*. Am Surg, 2018. **84**(5): p. 652-657.
7. af Geijerstam, J.L. and M. Britton, *Mild head injury - mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review*. Acta Neurochir (Wien), 2003. **145**(10): p. 843-50; discussion 850.
8. Haydel, M.J., et al., *Indications for computed tomography in patients with minor head injury*. N Engl J Med, 2000. **343**(2): p. 100-5.
9. Smits, M., et al., *External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury*. Jama, 2005. **294**(12): p. 1519-25.
10. Heidari, K., et al., *S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis*. Brain Inj, 2015: p. 1-12.
11. Biberthaler, P., et al., *Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study*. Shock, 2006. **25**(5): p. 446-53.
12. Laribi, S., et al., *S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(4): p. 527-36.
13. Thaler, H.W., et al., *Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older*. J Neurosurg, 2015. **123**(5): p. 1202-8.
14. Zongo, D., et al., *S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury*. Ann Emerg Med, 2012. **59**(3): p. 209-18.
15. Egea-Guerrero, J.J., et al., *Accuracy of the S100beta protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury*. Brain Inj, 2012. **26**(1): p. 76-82.
16. Bazarian, J.J., et al., *Classification accuracy of serum Apo A-I and S100B for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan*. J Neurotrauma, 2013. **30**(20): p. 1747-54.
17. Herrmann, M., 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*. J Neurotrauma, 2000. **17**(2): p. 113-22.
18. Unden, L., et al., *Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults*. BMC Med, 2015. **13**: p. 292.
19. Mondello, S., et al., *Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis*. J Neurotrauma, 2018.

20. Aydin, I., et al., *Diagnostic value of serum glial fibrillary acidic protein and S100B serum levels in emergency medicine patients with traumatic versus nontraumatic intracerebral hemorrhage*. Niger J Clin Pract, 2018. **21**(12): p. 1645-1650.
21. Thelin, E.P., D.W. Nelson, and B.M. Bellander, *A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury*. Acta Neurochir (Wien), 2017. **159**(2): p. 209-225.
22. Allouchery, G., et al., *Clinical validation of S100B in the management of a mild traumatic brain injury: issues from an interventional cohort of 1449 adult patients*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(11): p. 1897-1904.
23. Unden, J. and B. Romner, *Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis*. J Head Trauma Rehabil, 2010. **25**(4): p. 228-40.
24. Cureton, E.L., et al., *The heart of the matter: utility of ultrasound of cardiac activity during traumatic arrest*. J Trauma Acute Care Surg, 2012. **73**(1): p. 102-10.
25. Mercier, E., et al., *Characteristics of patients included and enrolled in studies on the prognostic value of serum biomarkers for prediction of postconcussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review*. BMJ Open, 2017. **7**(9): p. e017848.
26. US EPA. *Guidance for data quality assessment: practical methods for data analysis EPA QA/G-9, Q.U.W., DC: U.S. Environmental Protection Agency (2000)*
27. White, I.R., P. Royston, and A.M. Wood, *Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice*. Stat Med, 2011. **30**(4): p. 377-99.
28. Townend, W., et al., *Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma*. J Neurotrauma, 2006. **23**(2): p. 149-55.
29. Kleindienst, A., et al., *Dynamics of S100B release into serum and cerebrospinal fluid following acute brain injury*. Acta Neurochir Suppl, 2010. **106**: p. 247-50.
30. Mercier, E., 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**: p. f1757.
31. Korley, F.K., et al., *Performance Evaluation of a Multiplex Assay for Simultaneous Detection of Four Clinically Relevant Traumatic Brain Injury Biomarkers*. J Neurotrauma, 2018.
32. Cheng, I., et al., *Comparison of emergency department time performance between a Canadian and an Australian academic tertiary hospital*. Emerg Med Australas, 2019.
33. Aaronson, E.L., et al., *Emergency department visits by patients with an internal medicine specialist: understanding the role of specialists in reducing ED crowding*. Intern Emerg Med, 2019.

Chapitre 5. Résultats

La population totale incluse à l'étude a été de 476 patients. Le délai moyen (SD) de consultation a été de 8h 53minutes. Le délai avant le prélèvement est une variable manquante chez 105 patients (22,1%). La valeur médiane (IQR) du dosage de la protéine a été de 0,0394 μ /L (0,023; 0,054) avec une moyenne (SD) de 0,064 μ g/L (0,209). Sur l'ensemble de la cohorte, 24 (5,0%) des patients avaient une hémorragie intracrânienne cliniquement significative. Un total de 37 (7,8%) patients présentait une hémorragie intracrânienne cliniquement significative ou non.

La majorité des patients était âgée de moins de 65 ans (88,4%) (n=421) et de sexe masculin (68,5%) (n=326). Le score de Glasgow noté à l'arrivée a été de 15 chez la plupart des patients (85,7%) (n=408). Concernant l'évaluation par tomographie cérébrale, 211 (44,3%) patients ont présenté au moins un des sept critères inclus dans la règle du CCHR. Malgré les recommandations des guides de pratique, un plus grand nombre de patients 316 (66,4%) ont eu une tomographie cérébrale lors de l'évaluation au département d'urgence. Les mécanismes de blessure les plus souvent rencontrés dans notre population ont été une chute de plus d'un mètre (15,3%) (n=73). Notons qu'un bon nombre de mécanismes ont été classifiés sous l'onglet autres mécanismes 328 (68,9%). Un total de 172 (36,1%) patients a eu un TCCL isolé. La présence concomitante d'une fracture a été notée chez 86 (18,1%) patients. Les symptômes les plus fréquemment observés lors de l'évaluation ont été la confusion notée chez 266 (55,8%) patients, suivi d'une perte de conscience chez 233 (48,9%) patients. Une amnésie avant l'évènement a été notée dans 127 (26,7%) cas, ainsi qu'une amnésie post évènement dans 237 (49,8%) cas. Notons que 58 (12,1%) patients ont satisfait au critère d'amnésie énoncé par le CCHR. Nous avons observé un total de 68 (14,3%) patients qui ont présenté un symptôme neurologique transitoire. Un faible nombre 30 (6,3%) patients ont respectivement présenté deux vomissements ou plus satisfaisant aux critères du CCHR et 15 (3,2%) patients ont convulsé. Au niveau de l'examen physique ciblé en fonction des critères proposés par le CCHR, la présence de sept fractures du crâne (1,5%) a été suspectée, de même que neuf fractures de la base du crâne (1,9%). Une faiblesse latéralisée a été notée chez trois (0,6%) patients inclus à l'étude. Une intoxication à l'alcool a été suspectée chez 5 (1,1%) patients à l'étude.

5.1. Ajout des concentrations sériques de la protéine S100B chez les patients avec un CCHR +

Conformément aux critères d'inclusion initiaux de la règle du CCHR, un total de 27 patients (5,7%) ont été exclus en raison de la prise d'un anticoagulant / coagulopathie (12) ou d'une convulsion (15). Parmi les 211 patients (44,3%) répondant à au moins un critère du CCHR, 24 (11,3%) avaient une hémorragie intracrânienne cliniquement significative. La valeur médiane du taux sérique de la protéine S100B (IQR) était de 0,0404 (0,0244; 0,0650) chez les patients ayant au moins un critère du CCHR (n=211). Le dosage de la protéine S100B combiné à la CCHR a généré une sensibilité de 16,7% et une spécificité de 88,4%. La valeur prédictive négative calculée a été de 92,4%. La valeur prédictive positive a été de 11,1%.

5.2. Utilisation des concentrations sériques de la protéine S100B

La sensibilité de la protéine S100B dans la détection de lésion cliniquement significative a été de 16,7% avec une spécificité de 88,5% (n=476) alors qu'elles étaient de 13,5% et 88,4% dans la détection de toutes les lésions intracrâniennes. La sensibilité de la protéine semble augmentée chez les patients se présentant avec un TCCL isolé et une lésion cliniquement significative; sensibilité 25,0% et spécificité 89,6% (n=172). De plus, il semble également avoir une augmentation de la performance en réduisant le délai de présentation. En effet, la sensibilité est de 67,7 % et une spécificité de 93,7% chez les patients avec un TCCL isolé, une anomalie cliniquement significative et un délai de présentation < 6 h (n=114). L'âge et le sexe ne semblent pas influencer de façon significative la sensibilité de la protéine.

Chapitre 6. Discussion

Chez les patients non hospitalisés souffrant d'un TCCL, l'ajout de la protéine S100B à la CCHR ne semble pas permettre la réduction du nombre de TDM cérébrales à effectuer suite à un TCCL.

6.1. Forces, faiblesses et biais

Plusieurs études ont publié des données sur la sensibilité diagnostique du dosage de la protéine S100B, mais très peu d'entre elles ont utilisé des critères robustes dans la littérature pour définir le TCCL. Notre étude a utilisé des critères admis dans la littérature pour définir les TCCL [61]. Nous avons utilisé la définition du « TASK force » de l'OMS. En effet, nos critères utilisés ont permis une sélection judicieuse des patients souffrants d'un TCCL. [61] Cette série de critères se veut plus sélective et plus précise dans la définition du TCCL permettant ainsi d'identifier judicieusement les patients ayant subi un TCCL. À titre d'exemple, l'étude de Biberthaler et al. a inclus tous les patients avec un trauma isolé à la tête se présentant au département d'urgence avec un score de Glasgow entre 13-15 dans les 3h suivant l'incident, avec au moins un des critères suivants : perte de conscience, amnésie post-traumatique, nausée, vomissement, céphalée intense, vertiges, faiblesse, intoxication, anticoagulation et âge > 60 ans.[4] Nous pouvons nous questionner sur la présence d'un réel TCCL dans cette population. L'étude de validation menée par Allouchery et al. a raffiné les critères d'inclusion.[52] Les patients éligibles à l'étude devaient avoir subi un traumatisme à la tête, une échelle de coma de Glasgow de 15, se présenté dans les 3h suivant le traumatisme et avoir au moins un des critères suivants : un traitement antiplaquettaire, une perte de conscience ou amnésie rétrograde de 30 minutes. Encore une fois, on peut se questionner sur la définition du TCCL chez les patients ayant pour seul critère d'inclusion un traitement antiplaquettaire.

Plusieurs études se sont intéressées à la détection de toutes les lésions intracrâniennes. Par contre, d'un point de vue clinique la détection des lésions cliniquement significatives représentent le point d'intérêt clinique, entraînant un changement dans la prise en charge.[35] Au meilleur de nos connaissances, aucune étude n'avait utilisé une série de critères définis pour identifier ces lésions intracrâniennes. Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisés les critères de signifiante proposés par Stiell et al.[8] Encore une fois, cela nous permet de mieux cerner la population d'intérêt pour le clinicien et d'éclaircir la valeur de la protéine S100B dans ce contexte clinique.

De nombreuses études publiées ont présenté une sensibilité élevée de la protéine S100B dans la détection de lésions traumatiques [4, 36, 53-57]. Cependant, nous avons obtenu une faible sensibilité de l'ordre de 16,7%. Une des explications potentielles, est l'inclusion de patients avec une consultation tardive. Sachant que la demi-vie de la protéine S100B est d'environ de 90 à 120 minutes, il est plausible d'un point de vue biologique que la concentration détectable diminue plus le délai s'allonge.[41, 42] Les critères d'inclusion des études ayant montré une sensibilité élevée dans la détection de lésions intracrâniennes avaient fixé les délais maximaux entre 3 et 6h suivant le traumatisme. [4, 36, 53-57] Nous pensons que cela représente une limite dans l'utilisation du dosage de la protéine S100B chez 156 (32,6%) des patients à l'étude ayant subi un TCCL avec une présentation tardive (plus de 6h après l'incident).

Le recrutement de la cohorte était initialement dédié à l'évaluation des symptômes post commotionnel des patients se présentant au département d'urgence suite à un TCCL. L'intérêt était par le fait même centré sur les patients non-hospitalisés. Ce facteur constitue notre principale faiblesse et introduit la présence d'un biais de sélection. En effet, notre objectif principal était d'évaluer la sensibilité diagnostique de la protéine S100B par approche combinée avec l'utilisation de la règle de décision clinique Canadian CT Head Rule (CCHR) dans la détection d'hémorragies intracrâniennes cliniquement significatives. Certains auteurs définissent une hémorragie intracrânienne cliniquement significative par une lésion nécessitant une hospitalisation ou une intervention chirurgicale.[66] Il est donc impossible d'affirmer que l'ensemble de la population ayant subi un TCCL a été incluse au sein de cette étude. Cette proportion de patients exclus représente probablement des patients ayant des anomalies cliniquement significatives. Bien que cela ait pu influencer les résultats de notre étude, nous pensons tout de même qu'il s'agit d'un faible nombre de patient sachant que le nombre d'interventions neurochirurgicales tourne autour de 1% [69-72].

Un biais d'information a également pu s'insérer au niveau des lectures des tomodensitométries cérébrales. Rappelons qu'une seule lecture a été effectuée par le radiologiste traitant au moment de la consultation au département d'urgence. Les lectures n'ont pas été confirmées par une deuxième opinion. Par contre, tous les rapports ont été interprétés par deux réviseurs, comparer par la suite et discuter s'il y avait une divergence d'opinions. Un troisième réviseur était disponible si le consensus n'était pas atteint. Malgré une révision structurée des rapports, il est possible qu'une certaine quantité d'informations ait été perdue en raison de rapports radiologiques incomplets.

Conformément aux guides cliniques, les sujets inclus dans l'étude et ayant subi un TCCL n'ont pas tous reçu une tomодensitométrie cérébrale. Il est possible qu'un certain nombre de lésions n'ait pas été détecté. Cependant, un questionnaire à 3 mois a été effectué par l'équipe d'infirmières de recherche. Les réponses à une question ouverte ainsi qu'une série de questions dirigées permettant de décrire les symptômes post commotionnels ont été colligées. Nous ne pouvons affirmer hors de tout doute que certaines anomalies cliniquement significatives n'aient pas été identifiées. Cela demeure probablement minime avec le suivi téléphonique effectué à trois mois.

La sensibilité des 7 critères de la règle du CCHR lors de l'étude originale de Stiell et al. publiée en 2001 était de 98% (IC à 95% CI 96–99%) avec une spécificité de 50% (95% CI 48–51%).[8] La comparaison entre les deux règles de décisions clinique du CCHR et la règle The New Orleans Criteria en 2005 sur un échantillon de convenance de 1822 patients avait permis de démontrer que les deux règles avaient une sensibilité de 100% dans l'évaluation des lésions cliniquement significatives. De plus, le CCHR avait obtenu une spécificité supérieure à celle du New Orleans Criteria.[66] D'autres études ont obtenu d'excellentes sensibilités.[73, 74] Cependant, certaines publications ont rapporté une sensibilité abaissée face à l'application du CCHR dans la détection de lésions cliniquement significatives avec un résultat de 80%.[75, 76] Dans le contexte clinique de patients non-hospitalisés, la sensibilité publiée dans l'étude initiale de Stiell et al. n'a pas pu être reproduite. Un total de 39 patients avait une donnée manquante concernant le résultat sur l'échelle de coma de Glasgow 2 heures post trauma. Suite aux calculs d'imputation, 3 patients ont eu un résultat sur l'échelle de coma de Glasgow de 14 attribué. Ainsi, nous pouvons penser qu'une plus grande proportion de patients auraient dû avoir un TDM cérébrale et nous aurions potentiellement pu trouver un plus grand nombre de lésions. Il est possible qu'une collecte plus rigoureuse de cette variable aurait pu contribuer à l'amélioration de la sensibilité du CCHR. Nous avons identifié 32 patients qui auraient dû avoir un TDM, car au moins un des critères du CCHR était positif. En raison du suivi téléphonique effectué, nous avons considéré que ces patients n'avaient aucune lésion cérébrale si le suivi était négatif. Nous pensons que cela a pu diminuer la sensibilité de la règle de décision clinique chez les patients ayant souffert d'une blessure non cliniquement significative identifié au TDM cérébrale n'entraînant aucune répercussion clinique. Les critères du CCHR n'étaient pas associés à une valeur plus élevée de la protéine S100B. Seulement 3 (0,6%) des 17 (3,6%) patients ayant un critère du CCHR avec une lésion cliniquement significative ont présenté une élévation de la protéine S100B.

La principale force de notre étude est l'exploration d'une approche combinée dans l'évaluation des TCCL permettant l'utilisation d'un biomarqueur allié à une règle de décision clinique. Bien que le CCHR ait permis de diminuer de façon significative le nombre de tomodensitométries, il semble que le nombre d'exams dans les départements d'urgence ne cesse de croître.[77]. L'ajout d'un élément dosable à la règle de décision clinique semblait être une possibilité intéressante pour compléter l'histoire et l'examen physique parfois difficile à effectuer. Malheureusement, les résultats de cette étude ne vont pas en faveur de l'utilisation d'une approche combinée.

6.2. Facteurs potentiellement confondants

La présence d'une fracture concomitante aurait pu être un facteur confondant menant à une augmentation de valeurs de la protéine S100B. Malgré plusieurs études rapportant ce phénomène, nous n'avons pas observé d'augmentation au sein de nos valeurs.[39, 44, 45] De plus, tel que mentionné ci-haut, une certaine proportion des patients inclus dans notre étude a eu une observation à l'urgence, parfois sous les soins d'une équipe de consultants. Ce phénomène semble être pratique courante dans les urgences canadiennes.[78, 79] Il devient alors difficile de différencier une courte hospitalisation et une simple observation à l'urgence. Malheureusement, la collecte de données initiale n'a pas permis d'identifier la proportion des patients ayant eu une observation sous les soins d'un consultant, ni la durée de séjour à l'urgence.

Les tests de laboratoire ont été effectués par une méthode ELISA « Enzyme-linked immunosorbent assay » avec les plaques de la compagnie Millipore. Le seuil de positivité fixé a été de 0,10 µ/L. Lorsque nous regardons l'étude de Biberthaler sur le sujet, les auteurs avaient optés pour une méthode par ECL « Electro-Chimiluminescence » en utilisant un le kit « Elecsys S100 » de la compagnie Roche™ [4]. L'étude de validation menée par Allouchery et al. a également utilisé ce test.[52] Il est possible que l'utilisation de la méthode ELISA ait influencé les résultats obtenus au niveau de la sensibilité.

6.3. Biomarqueurs à l'étude

Dans ce mémoire, nous avons regardé et exploré la protéine S100B. Cependant, d'autres biomarqueurs sont actuellement à l'étude, les principaux étant : la protéine GFAP « Glial fibrillary acidic protein », la protéine NSE « neuron specific enolase », la protéine UCH-L1 « ubiquitin c-terminal hydrolase », la chaîne légère NF-L « neurofilament light chain » et le dosage total du « tau » dans le plasma. Dans une méta-analyse récente, les cinq biomarqueurs ont été comparés.[35] La protéine

S100B est le marqueur le plus étudié, 22 études ont été incluses pour obtenir une sensibilité 83% à 100% et une spécificité de 12% à 77%. Quatre études ont été incluses concernant l'évaluation de la protéine GFAP, la sensibilité s'est avérée plus faible que la protéine S100B : sensibilité 67% à 100% et une spécificité 0 à 89%. Trois études ont été identifiées pour la protéine NSE : sensibilité 56% à 100% et spécificité 7 à 77%. La protéine UCH-L1 a obtenu une sensibilité de 100% pour une spécificité de 21% à 39%, mais seulement deux études avaient été incluses. Finalement, le dosage du tau sérique semble moins prometteur à la lumière de cette méta-analyse: sensibilité de 50% et spécificité de 75%. À la lumière de ces résultats, les auteurs concluent que la protéine S100B pourrait aider le clinicien à choisir judicieusement les tomodensitométries cérébrales. Notons que la plupart des études ont effectué le prélèvement dans les 6h suivant le trauma.

Une étude récente prometteuse propose un test multiplex incluant le dosage simultané de quatre biomarqueurs : la protéine GFAP « Glial fibrillary acidic protein », la protéine UCH-L1 « ubiquitin c-terminal hydrolase », la chaîne légère NF-L « neurofilament light chain » et le dosage total du « tau » dans le plasma. Dans cette étude, les auteurs présentent les résultats en fonction des aires sous la courbe : GFAP=0,88(0,81-0,95), UCH-L1=0,86(0,79-0,93), NF-L=0,84(0,77-0,92), tau=0,77(0,67-0,86). La combinaison des quatre biomarqueurs pourrait offrir une corrélation dans la détection des hémorragies intracrâniennes.[80]

Conclusion

Dans cette étude de cohorte prospective multicentrique, nous avons tenté de proposer une méthode par approche combinée avec l'utilisation de la protéine S100B dans les 24h suivant le trauma et la règle de décision clinique du CCHR. Cependant, l'ajout du dosage de la protéine S100B à la CCHR a généré une faible sensibilité : 16,7% (IC à 95% : 4,7-37,4%) et semble peu prédictif pour détecter les patients ayant un saignement intracrânien cliniquement significatif. Malgré certaines études présentant des résultats intéressants, nous n'avons pas été en mesure de reproduire ceux-ci dans une population de TCCL bien définies. Les résultats obtenus sont de valeur insuffisante pour supporter une telle démarche.

Bibliographie

1. Carroll, L.J., et al., *Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2004(43 Suppl): p. 113-25.
2. Holm, L., et al., *Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2005. **37**(3): p. 137-41.
3. Flanagan, S.R., *Invited Commentary on "Centers for Disease Control and Prevention Report to Congress: Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation"*. Arch Phys Med Rehabil, 2015. **96**(10): p. 1753-5.
4. Biberthaler, P., et al., *Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study*. Shock, 2006. **25**(5): p. 446-53.
5. Kraus, J.F., et al., *Sustained outcomes following mild traumatic brain injury: results of a five-emergency department longitudinal study*. Brain Inj, 2014. **28**(10): p. 1248-56.
6. Alexander, M.P., *Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management*. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1253-60.
7. Kashluba, S., et al., *A longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury*. Arch Clin Neuropsychol, 2004. **19**(6): p. 805-16.
8. Stiell, I.G., et al., *The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury*. Lancet, 2001. **357**(9266): p. 1391-6.
9. Ruff, R.M., et al., *Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper*. Arch Clin Neuropsychol, 2009. **24**(1): p. 3-10.
10. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
11. Nyam, T.E., et al., *FOUR Score Predicts Early Outcome in Patients After Traumatic Brain Injury*. Neurocrit Care, 2017. **26**(2): p. 225-231.
12. Servadei, F., et al., *Importance of a reliable admission Glasgow Coma Scale score for determining the need for evacuation of posttraumatic subdural hematomas: a prospective study of 65 patients*. J Trauma, 1998. **44**(5): p. 868-73.
13. Choi, S.C., et al., *Temporal profile of outcomes in severe head injury*. J Neurosurg, 1994. **81**(2): p. 169-73.
14. Choi, S.C., et al., *Enhanced specificity of prognosis in severe head injury*. J Neurosurg, 1988. **69**(3): p. 381-5.
15. Feigin, V.L., et al., *Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study*. Lancet Neurol, 2013. **12**(1): p. 53-64.
16. Harvey, L.A. and J.C. Close, *Traumatic brain injury in older adults: characteristics, causes and consequences*. Injury, 2012. **43**(11): p. 1821-6.
17. Guerriero, R.M., et al., *Epidemiology, trends, assessment and management of sport-related concussion in United States high schools*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(6): p. 696-701.
18. Coronado, V.G., et al., *Trends in Sports- and Recreation-Related Traumatic Brain Injuries Treated in US Emergency Departments: The National Electronic Injury Surveillance System-All Injury Program (NEISS-AIP) 2001-2012*. J Head Trauma Rehabil, 2015. **30**(3): p. 185-97.
19. Jeret, J.S., et al., *Clinical predictors of abnormality disclosed by computed tomography after mild head trauma*. Neurosurgery, 1993. **32**(1): p. 9-15; discussion 15-6.
20. Vos, P.E., et al., *Mild traumatic brain injury*. Eur J Neurol, 2012. **19**(2): p. 191-8.
21. Unden, J., T. Ingebrigtsen, and B. Romner, *Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update*. BMC Med, 2013. **11**: p. 50.

22. Stein, S.C., M.G. Burnett, and H.A. Glick, *Indications for CT scanning in mild traumatic brain injury: A cost-effectiveness study*. J Trauma, 2006. **61**(3): p. 558-66.
23. Paul, A.B., et al., *How Much Is That Head CT? Price Transparency and Variability in Radiology*. J Am Coll Radiol, 2015. **12**(5): p. 453-7.
24. <*Guidelines for Mild Traumatic Brain Injury and Persistent Symptoms.pdf*>.
25. <https://choisiravecsoin.org/medecine-durgence/>.
26. and R.A.s.c.t.r.u.t.i.e.d.F.h.w.f.c.s.r.r.-i.-t.-. Glatter.
27. https://www.acep.org/globalassets/new-pdfs/clinical-policies/clinical-policy-resources/tbi-clinicians_factsheet-508.pdf.
28. Povlishock, J.T. and D.I. Katz, *Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury*. J Head Trauma Rehabil, 2005. **20**(1): p. 76-94.
29. Wintermark, M., et al., *Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: advanced neuro- and neurovascular imaging techniques*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(2): p. E1-e11.
30. Pellman, E.J., et al., *Concussion in professional football: epidemiological features of game injuries and review of the literature--part 3*. Neurosurgery, 2004. **54**(1): p. 81-94; discussion 94-6.
31. Goodman, J.C., *Pathologic changes in mild head injury*. Semin Neurol, 1994. **14**(1): p. 19-24.
32. Narayan, R.K., et al., *Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study*. J Neurotrauma, 2008. **25**(6): p. 629-39.
33. Oertel, M., et al., *Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury*. J Neurosurg, 2002. **96**(1): p. 109-16.
34. Herrmann, M., 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*. J Neurotrauma, 2000. **17**(2): p. 113-22.
35. Mondello, S., et al., *Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis*. J Neurotrauma, 2018.
36. Heidari, K., et al., *S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis*. Brain Inj, 2015: p. 1-12.
37. Landar, A., et al., *Identification of an S100A1/S100B target protein: phosphoglucomutase*. Cell Calcium, 1996. **20**(3): p. 279-85.
38. Pham, N., et al., *Extracranial sources of S100B do not affect serum levels*. PLoS One, 2010. **5**(9).
39. Aydin, I., et al., *Diagnostic value of serum glial fibrillary acidic protein and S100B serum levels in emergency medicine patients with traumatic versus nontraumatic intracerebral hemorrhage*. Niger J Clin Pract, 2018. **21**(12): p. 1645-1650.
40. Thelin, E.P., D.W. Nelson, and B.M. Bellander, *A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury*. Acta Neurochir (Wien), 2017. **159**(2): p. 209-225.
41. Townend, W., et al., *Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma*. J Neurotrauma, 2006. **23**(2): p. 149-55.
42. Kleindienst, A., et al., *Dynamics of S100B release into serum and cerebrospinal fluid following acute brain injury*. Acta Neurochir Suppl, 2010. **106**: p. 247-50.
43. Savola, O., et al., *Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients*. J Trauma, 2004. **56**(6): p. 1229-34; discussion 1234.
44. Pelinka, L.E., et al., *Circulating S100B is increased after bilateral femur fracture without brain injury in the rat*. Br J Anaesth, 2003. **91**(4): p. 595-7.
45. Unden, J., et al., *Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury*. J Trauma, 2005. **58**(1): p. 59-61.
46. Senn, R., et al., *Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2014. **38**(6): p. 395-409.
47. Egea-Guerrero, J.J., et al., *Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study*. Brain Inj, 2018. **32**(4): p. 459-463.

48. Muller, K., et al., *S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury*. J Trauma, 2007. **62**(6): p. 1452-6.
49. Wolf, H., et al., *Analysis of S100 calcium binding protein B serum levels in different types of traumatic intracranial lesions*. J Neurotrauma, 2015. **32**(1): p. 23-7.
50. Mercier, E., et al., *Prognostic Value of S-100beta Protein for Prediction of Post-Concussion Symptoms after a Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Neurotrauma, 2018. **35**(4): p. 609-622.
51. Linsenmaier, U., et al., *Imaging minor head injury (MHI) in emergency radiology: MRI highlights additional intracranial findings after measurement of trauma biomarker S-100B in patients with normal CCT*. Br J Radiol, 2016. **89**(1061): p. 20150827.
52. Allouchery, G., et al., *Clinical validation of S100B in the management of a mild traumatic brain injury: issues from an interventional cohort of 1449 adult patients*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(11): p. 1897-1904.
53. Laribi, S., et al., *S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(4): p. 527-36.
54. Thaler, H.W., et al., *Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older*. J Neurosurg, 2015. **123**(5): p. 1202-8.
55. Zongo, D., et al., *S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury*. Ann Emerg Med, 2012. **59**(3): p. 209-18.
56. Egea-Guerrero, J.J., et al., *Accuracy of the S100beta protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury*. Brain Inj, 2012. **26**(1): p. 76-82.
57. Bazarian, J.J., et al., *Classification accuracy of serum Apo A-I and S100B for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan*. J Neurotrauma, 2013. **30**(20): p. 1747-54.
58. Manzano, S., et al., *Diagnostic performance of S100B protein serum measurement in detecting intracranial injury in children with mild head trauma*. Emerg Med J, 2016. **33**(1): p. 42-6.
59. Calcagnile, O., A. Anell, and J. Unden, *The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving*. BMC Neurol, 2016. **16**(1): p. 200.
60. Muller, B., et al., *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. **28**(11): p. 938-40.
61. Unden, L., et al., *Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults*. BMC Med, 2015. **13**: p. 292.
62. Beaudoux, J.L., et al., *Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting*. Clin Chem, 2000. **46**(7): p. 989-90.
63. Ruan, S., K. Noyes, and J.J. Bazarian, *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*. J Neurotrauma, 2009. **26**(10): p. 1655-64.
64. Mussack, T., et al., *Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients*. Shock, 2002. **18**(5): p. 395-400.
65. Henriksson, A.E., *S100B and the influence of seasonal variation*. Scand J Clin Lab Invest, 2016. **76**(4): p. 338-40.
66. Stiell, I.G., et al., *Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury*. Jama, 2005. **294**(12): p. 1511-8.
67. US EPA. Guidance for data quality assessment: practical methods for data analysis EPA QA/G-9, Q.U.W., DC: U.S. Environmental Protection Agency (2000)
68. White, I.R., P. Royston, and A.M. Wood, *Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice*. Stat Med, 2011. **30**(4): p. 377-99.

69. Nahmias, J., et al., *Mild Traumatic Brain Injuries Can Be Safely Managed without Neurosurgical Consultation: The End of a Neurosurgical "Nonsult"*. *Am Surg*, 2018. **84**(5): p. 652-657.
70. af Geijerstam, J.L. and M. Britton, *Mild head injury - mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003. **145**(10): p. 843-50; discussion 850.
71. Haydel, M.J., et al., *Indications for computed tomography in patients with minor head injury*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(2): p. 100-5.
72. Smits, M., et al., *External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury*. *Jama*, 2005. **294**(12): p. 1519-25.
73. Harnan, S.E., et al., *Clinical decision rules for adults with minor head injury: a systematic review*. *J Trauma*, 2011. **71**(1): p. 245-51.
74. Valle Alonso, J., et al., *Comparison of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria in patients with minor head injury in a Spanish hospital*. *Med Clin (Barc)*, 2016. **147**(12): p. 523-530.
75. Ro, Y.S., et al., *Comparison of clinical performance of cranial computed tomography rules in patients with minor head injury: a multicenter prospective study*. *Acad Emerg Med*, 2011. **18**(6): p. 597-604.
76. Foks, K.A., et al., *External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: prospective, multicentre cohort study in the Netherlands*. *Bmj*, 2018. **362**: p. k3527.
77. Stiell, I.G., et al., *A prospective cluster-randomized trial to implement the Canadian CT Head Rule in emergency departments*. *Cmaj*, 2010. **182**(14): p. 1527-32.
78. Cheng, I., et al., *Comparison of emergency department time performance between a Canadian and an Australian academic tertiary hospital*. *Emerg Med Australas*, 2019.
79. Aaronson, E.L., et al., *Emergency department visits by patients with an internal medicine specialist: understanding the role of specialists in reducing ED crowding*. *Intern Emerg Med*, 2019.
80. Korley, F.K., et al., *Performance Evaluation of a Multiplex Assay for Simultaneous Detection of Four Clinically Relevant Traumatic Brain Injury Biomarkers*. *J Neurotrauma*, 2018.

Annexe A. Échelle de Glasgow

Domain	Response	Score
Eye opening	Spontaneous	4
	To speech	3
	To pain	2
	None	1
Best verbal response	Oriented	5
	Confused	4
	Inappropriate	3
	Incomprehensible	2
	None	1
Best motor response	Obeying	6
	Localizing	5
	Withdrawal	4
	Flexing	5
	Extending	3
	None	1
Total score	Deep coma or death	3
	Fully alert and oriented	15

Annexe B. The Canadian CT Head Rule

Canadian CT Head Rule

CT head is only required for minor head injury patients with any one of these findings:

High Risk (for Neurological Intervention)

1. GCS score < 15 at 2 hrs after injury
2. Suspected open or depressed skull fracture
3. Any sign of basal skull fracture*
4. Vomiting \geq 2 episodes
5. Age \geq 65 years

Medium Risk (for Brain Injury on CT)

6. Amnesia before impact \geq 30 min
7. Dangerous mechanism ** (*pedestrian, occupant ejected, fall from elevation*)

***Signs of Basal Skull Fracture**

- hemotympanum, 'raccoon' eyes, CSF otorrhea/rhinorrhea, Battle's sign

**** Dangerous Mechanism**

- pedestrian struck by vehicle
- occupant ejected from motor vehicle
- fall from elevation \geq 3 feet or 5 stairs

Rule Not Applicable If:

- Non-trauma cases
- GCS < 13
- Age < 16 years
- Coumadin or bleeding disorder
- Obvious open skull fracture

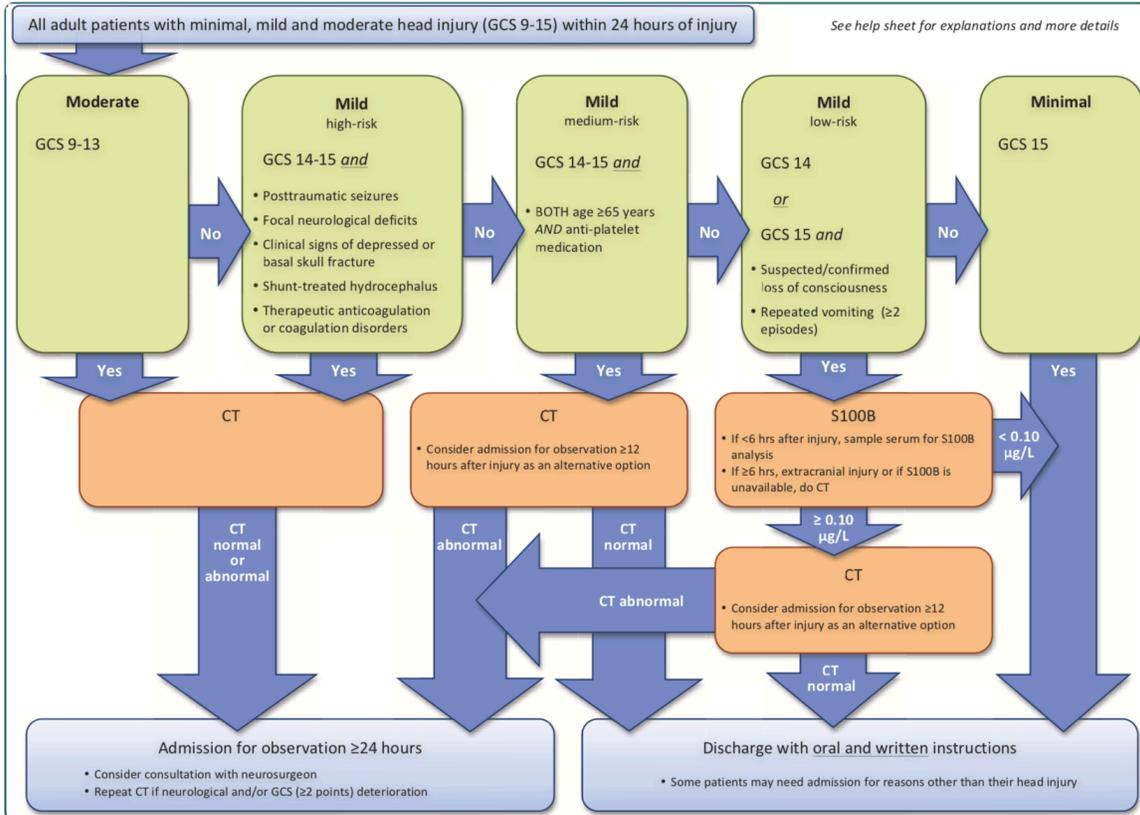
Annexe C. New Orleans Criteria

Box 1. New Orleans Criteria

Computed tomography is required for patients with minor head injury with any 1 of the following findings. The criteria apply only to patients who also have a Glasgow Coma Scale score of 15.

1. Headache
2. Vomiting
3. Older than 60 years
4. Drug or alcohol intoxication
5. Persistent anterograde amnesia (deficits in short-term memory)
6. Visible trauma above the clavicle
7. Seizure

Annexe D. Guide Clinique Scandinave



Annexe E. Questionnaire

RECUEIL DES DONNÉES POUR LES USAGERS AVEC UN TRAUMATISME CRANIO-CÉRÉBRAL LÉGER

Date : _____		Heure : ____ h		Date du traumatisme : _____		Heure : ____ h		<input type="checkbox"/> SAAQ	
Antécédents				Médicaments <input type="checkbox"/> Aucun médicament					
Coagulopathie		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Préciser : _____		Warfarine		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
Autre Anticoagulant		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Préciser : _____		Acide acétylsalicylique		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
Autres médicaments, précisez :		_____		_____		Clopidogrel		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
Âge : _____		(65 ans ou plus**)							
Histoire :									
Mécanisme de la blessure :									
<input type="checkbox"/> Piéton-véhicule motorisé*				<input type="checkbox"/> Éjection d'un véhicule motorisé*					
<input type="checkbox"/> Chute plus grand ou égal à 3 pieds ou 5 marches*				<input type="checkbox"/> Autre:					
Perte de conscience :		<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :					
Confusion :		<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :					
Amnésie de l'événement :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :					
Amnésie avant l'impact (rétrograde) :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :		(si 30 minutes ou plus*)			
Amnésie post-traumatique :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :					
Vomissement(s) :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Durée :		<input type="checkbox"/> 2 ou plus**			
Céphalée :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Intensité		_____/10			
Convulsion post-traumatique :		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Examen physique									
Pupilles :		Intoxication suspectée ?		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		À quoi? _____			
Score de Glasgow :		À l'arrivée à l'urgence		_____/15					
		2 heures après le traumatisme		_____/15		(Si Glasgow inférieur à 15**)			
**Fracture du crâne ouverte ou enfoncée suspectée		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Préciser :					
**Signes de fracture de la base du crâne		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Préciser :					
Forces symétriques		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Autres observations à l'examen physique (voir feuille no. 6107999 F) Réduire l'échelle du document _____									
Impression diagnostique									
<input type="checkbox"/> TCCL trivial		<input type="checkbox"/> TCCL simple		<input type="checkbox"/> TCCL complexe		<input type="checkbox"/> Traumatisme à la tête sans atteinte cérébrale			
Entorse cervicale associée <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui									
Plan TDM cérébrale		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Score de Glasgow à 15/15 au moment de la TDM		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui			
Critères risque élevé = **; critères risque modéré = *									
<input type="checkbox"/> INR (si indiqué) _____		Biomarqueurs							
<input type="checkbox"/> Décompte plaquettaire (si indiqué) _____		<input type="checkbox"/> S100B protein							
<input type="checkbox"/> Éthanolémie (si indiqué) _____		<input type="checkbox"/> NSE							
<input type="checkbox"/> Autre investigation : _____		<input type="checkbox"/> C-TAU							
Initiales commis _____				Signature médecin _____					

v.F3

() Urgence HEJ/ fg

Département Urgence

RECUEIL DES DONNÉES POUR LES USAGERS AVEC UN TRAUMATISME CRANIO-CÉRÉBRAL LÉGER