

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2023

N° : 201

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

D.E.S de Médecine d'Urgence

PAR

**PEROZ Coralie, Michèle, Alberta**

Née le 02/04/1996 à MONTBELIARD

**Établir un seuil de positivité du dosage de la protéine S100B chez les patients âgés de 65 ans ou plus victime d'un traumatisme crânien léger à risque de complications : études prospective et rétrospective**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Etienne QUOIRIN

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2023

N° : 201

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

D.E.S de Médecine d'Urgence

PAR

**PEROZ Coralie, Michèle, Alberta**

Née le 02/04/1996 à MONTBELIARD

**Établir un seuil de positivité du dosage de la protéine S100B chez les patients âgés de 65 ans ou plus victime d'un traumatisme crânien léger à risque de complications : études prospective et rétrospective**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Etienne QUOIRIN



NOM et Prénoms	CF	Services hospitaliers ou universitaires / Localisation	Niveau de formation du Conseil National des Universités
COUDIN Nicolas	MSB 06	- Pôle Tumeurs Onc - CTO - Service de neurologie - Unité de soins / hôpital civil	43.00 Neurologie
Mme BRICARD Céline	MSB MS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et digestive / CHU	33.00 Chirurgie générale
Mme LANTIER Catherine	MSB 05	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et soins de suite / CHU	33.00 Chirurgie orthopédique, rééducation et ostéopathe
Mme DALLARD Chloé/Allyson	MSB MS	- Pôle de Diagnostic médical - Otorhinolaryngologie / CHU - Service de l'oto-rhino-laryngologie et Transplantation / CHU	32.00 Otorhinologie
CASTELAN Vincent	MSB MS	- Pôle Urgences - Réanimation médicale / Service d'urgence - Service de réanimation médicale / hôpital de neurologie	48.00 Neurologie
CHASTANT	MSB 05	- Pôle d'activités médicales chirurgicales Cardia - vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / CHU	31.00 Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire Général - chirurgie vasculaire
CHAUDET Yann PH Béné	MSB MS	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique / Otorhinologie / CHU	33.00 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DIMESNIL Anne	MSB MS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie et d'explorations fonctionnelles / CHU	44.00 Pneumologie (autres sous-spécialités)
Mme DIMESNIL Anne	MSB MS	- Pôle Tumeurs Onc - CTO - Service d'oncologie hématologique et de Chimiothérapie anticancéreuse / CHU	33.00 Oncologie hématologique
Mme DENARD NZI Marie Marie	MSB 06	- Pôle de Biologie - Service de radiologie / hôpital de neurologie	42.00 Anatomie et cytogénétique pathologique (général Biologie CHU)
CLAUDOT Frédéric	MSB 06	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'orthopédie - chirurgie de la main et du membre supérieur / CHU	42.00 Anatomie (autres sous-spécialités, orthopédie, rééducation, kinésithérapie)
COLANGE Claire	MSB MS	- Pôle de Neurologie / Neurologie de l'adulte / CHU / CHU - Service d'Neurologie - Neurologie - Neurologie / CHU	48.00 Neurologie (autres sous-spécialités, Médecine Chirurgicale (autres Neurologie - Neurologie - Type d'activité)
LEBAILLE Vincent	MSB MS	- Pôle Tumeurs Onc - CTO - Centre d'oncologie et de radiothérapie / hôpital civil	44.00 Neurologie
LASSERRE Jean	MSB 05	- Pôle d'urologie, urologie gynécologique et gynécologie - Service de l'urologie / hôpital civil	34.00 Urologie / gynécologie
Mme de SAULY FÉLIX	MSB 06	- Pôle de cardiologie thoracique - Service de pneumologie / hôpital civil	31.00 Pneumologie
de SAULY Antoine	MSB 06	- Pôle Tumeurs Onc - CTO - Centre d'oncologie et de radiothérapie (CHU - CHU) hôpital de neurologie	46.00 Neurologie
Mme CHRISTIAN	MSB 06	- Pôle Tumeurs Onc - CTO - Service d'oncologie hématologique et de Chimiothérapie anticancéreuse / CHU	33.00 Oncologie hématologique
DELLAVALLE Françoise	MSB MS	- Pôle de Neurologie - Neurologie - Service de neurologie - Neurologie / hôpital civil	44.00 Neurologie (autres sous-spécialités, Médecine Chirurgicale (autres Neurologie - Neurologie - Type d'activité)
Mme DE LAMOTTE Marie Odile	MSB 06	- Pôle de Biologie - Service de radiologie médicale / hôpital de neurologie	47.00 Radiologie (autres sous-spécialités)
DELAGUIN Mathieu	MSB MS	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'Orthopédie - chirurgie de la main et du membre supérieur / CHU	33.00 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DE LAUNAY ANNE	MSB MS	- Pôle Maladies chroniques de l'adulte - Service de Pédiatrie / hôpital de Neurologie	MS.00 Pédiatrie
Mme TACCA Sylvie	MSB 05	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - Général / hôpital de Neurologie	33.00 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAYE GENEVIÈVE Sandra	MSB 05	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'histologie de Neurologie / CHU MS et hôpital civil	41.00 Anatomie - Histologie / Cytochimie Cytologie (autres sous-spécialités, Histologie - Cytologie)
FRÉDÉRIC Françoise	MSB MS	- Pôle de Pathologie digestive, hépatiques et de la transplantation - Service de chirurgie générale, hépatique et de transplantation et transplantation / CHU	33.00 Chirurgie générale
FALGOUT Marie-Emerence	MSB MS	- Pôle de radiologie thoracique - Service de Chirurgie thoracique / hôpital civil	31.00 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme FAYE Marie-Hélène	MSB MS	- Pôle d'onco-hématologie - Service d'hématologie / CHU	41.00 Hématologie / onco-hématologie Cytologie, Histologie
GALEA Ronald	MSB MS	- Pôle de radiologie médicale - hôpital civil	41.00 Radiologie et imagerie médicale
GAUSSIGNÉ	MSB 05	- Pôle d'ophtalmologie - Service d'ophtalmologie interventionnelle / hôpital civil	41.00 Ophtalmologie et imagerie médicale (autres sous-spécialités)
GAYRON Jean	MSB MS	- Pôle d'ophtalmologie - Service d'ophtalmologie interventionnelle / hôpital civil	41.00 Ophtalmologie et imagerie médicale (autres sous-spécialités)
GAUCHER Marie	MSB MS	- Pôle des spécialités médicales - Otorhinolaryngologie / CHU - Service d'oto-rhino-laryngologie / hôpital civil	32.00 Otorhinologie
GDY Bernard	MSB 05	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie et d'explorations fonctionnelles / CHU	44.00 Pneumologie (autres sous-spécialités)
GOZAT Yannick	MSB MS	- Pôle d'activités médicales chirurgicales Cardia - vasculaire - Service de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / CHU	31.00 Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire Général - chirurgie vasculaire
GOUDY Philippe	MSB 05	- Pôle Maladies chroniques de l'adulte - Service de Chirurgie pédiatrique / hôpital de neurologie	34.00 Chirurgie pédiatrique
GUÉZENNEC Yannick	MSB 05	- Pôle de Maladies chroniques, Neurologie, Neurologie - Neurologie - Neurologie (MSB CHU) - Service de médecine interne et de cardiologie / CHU	34.04 Maladies chroniques, d'autres et maladies métaboliques
Mme GUILLAUD Marie	MSB 05	- Pôle de santé publique et santé au travail - Service de santé publique professionnelle et médecine du travail / CHU	43.00 Médecine et santé au travail







**21 - MATIÈRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - MÉDECINS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CI*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Services du Conseil National des Universités</b>
<b>ADAM Armand</b>		- Pôle d'ophtalmologie Service de Médecine oculaire et chirurgie oculaire / CHU	44.01. Ophtalmologie (médecine oculaire)
<b>ADAM Véronique</b>		- Pôle de pharmacologie Service de pharmacologie clinique / Institut de Médecine	44.01. pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; toxicologie 02000. pharmacologie fondamentale
<b>ADAMSON Eric</b>		- Pôle de spécialité en médecine - cardiologie / CHU Service de Cardiologie (médecine) / CHU	43.01. cardiologie
<b>ADAMSON Véronique</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de Microbiologie Médicale / Institut National d'Hygiène	47.01. Microbiologie (autres biologies)
<b>ADAMSON Yveline</b>		- Pôle d'ophtalmologie Service de médecine oculaire et chirurgie oculaire / CHU / CHU	42.01. ophtalmologie et médecine oculaire (ophtalmologie)
<b>ADJOUSSA Jean</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01. Biochimie et Biologie moléculaire
<b>ADJOUSSA Marie</b>		- Pôle de Biologie Institut de Biochimie / Faculté de Médecine	45.01. Biochimie; Génétique; Hygiène hospitalière 02000. Biochimie; Génétique; Biologie moléculaire
<b>ADJOUSSA Yveline</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de Parasitologie, de Mycologie médicale (PMM) / Institut de Microbiologie / Faculté de Médecine	47.01. Parasitologie et mycologie (autres biologies)
<b>ADOUSSO Caroline</b>		- Pôle d'ophtalmologie Service de médecine oculaire et chirurgie oculaire / CHU	42.01. Ophtalmologie (médecine oculaire)
<b>AGOSTINI Sophie</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire d'immunologie clinique / Institut d'Hygiène CHU	47.01. Immunologie
<b>AGOSTINI Yveline</b>		- Pôle d'ophtalmologie Service d'Ophtalmologie Adultes et Enfants / CHU	42.01. ophtalmologie (ophtalmologie) médecine oculaire (ophtalmologie)
<b>AGUEZ GILLES Marie</b>		- Pôle d'ophtalmologie Service de Neurochirurgie / CHU	44.01. Neurochirurgie
<b>AGUIAR Jocelyne</b>		- Pôle de Biologie Département de Biologie (recherche) / Université / CHU	47.01. taxonomie; systématique (autres biologies)
<b>AGUIAR Thomas</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire d'immunologie clinique / Institut National d'Hygiène	47.01. immunologie (autres biologies)
<b>AGUIAR Philippe</b>		- Pôle d'ophtalmologie MFCU - Médecine Préventive / CHU	43.01. ophtalmologie et médecine oculaire
<b>AGUIAR JON Sophie</b>		- Pôle Ophtalmologie - Neurochirurgie oculaire et Chirurgie oculaire Service de médecine oculaire / Institut de Neurologie	44.01. Neurochirurgie
<b>AGUIAR Lina Bénédicte</b>		- Pôle d'activités médicales chirurgicales Service neurologie Service des maladies neurologiques - Neurochirurgie / CHU	11.01. Ophtalmologie (médecine oculaire)
<b>AGUIAR René Jean Pierre</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de génétique et biologie moléculaire / CHU	44.01. Génétique et biologie moléculaire
<b>AGUIAR Sophie</b>		- Pôle de spécialité en médecine - ophtalmologie / CHU Service des maladies infectieuses et tropicales / CHU	45.01. Ophtalmologie (médecine oculaire)
<b>AGUIAR Jean Baptiste</b>		- Pôle des techniques digestives, hépatiques et de la transplantation Service de chirurgie générale et digestive / CHU	43.01. Chirurgie générale
<b>AGUIAR Marie</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de Biologie clinique / Institut National d'Hygiène	47.01. Génétique (autres biologies)
<b>AGUIAR LUCAS Marie</b>		- Pôle de Neurologie - CHU Service de Neurologie / Institut de Neurologie	44.01. neurologie
<b>AGUIAR Vincent</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01. Biochimie et Biologie moléculaire
<b>AGUIAR Marie Anne</b>		- Pôle de neurologie (clinique) Service de Physiologie et d'Exploration Fonctionnelles / CHU	44.01. neurologie
<b>AGUIAR Marie Anne</b>		- Pôle de Biologie Service de Médecine Légale, Consultation d'Ophtalmologie - pathologie oculaire Laboratoire de Toxicologie / Faculté de Médecine Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	44.01. Médecine Légale et pathologie oculaire
<b>AGUIAR Vincent</b>		- Pôle de Neurologie - CHU Centre d'Investigation Clinique (CIC) - CHU / Hôpital de Neurologie	44.01. Neurologie; Médecine de la douleur; pathologie
<b>AGUIAR Marie</b>	13	- Pôle de Biologie Laboratoire de Biologie et de Mycologie médicale (PMM) / Institut de Microbiologie	44.01. Mycologie et mycologie (autres biologies)
<b>AGUIAR Marie</b>		- Institut de Neurologie / Institut de Neurologie Pôle de Neurologie et de Santé Mentale Service de Neurologie / Institut CHU	44.01. Neurologie (autres biologies)
<b>AGUIAR Marie</b>		- Pôle de Biologie Laboratoire (Institut de Neurologie / CHU) / Institut de Neurologie	45.01. Biochimie; Génétique; Hygiène hospitalière 02000. Biochimie; Génétique; Biologie moléculaire
<b>AGUIAR Marguerite</b>		- Pôle de Biologie (clinique) Service de Physiologie et d'Exploration Fonctionnelles / CHU	44.01. Physiologie (autres biologies)
<b>AGUIAR Vincent</b>		- Pôle de Spécialité en médecine - Ophtalmologie / CHU Service de Médecine Interne et d'Exploration Clinique / CHU	47.01. Immunologie (autres biologies)
<b>AGUIAR Antoine</b>		- Pôle de Biologie Institut National d'Hygiène / Institut de Neurologie	45.01. Chimie; Biochimie; Génétique; Biologie moléculaire





NOM et Prénoms	sp <sup>6</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Numéro de la Commission Nationale des Universités
SCHEINER Frédéric		• Pôle de Biologie • Institut Laboratoire de Biologie / ITH IGH et Faculté	45.01 - Optique - Neurobiologie - Neurologie (Optique Biologique)
MEYER-SILVER Margarete		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Neurologie / Hôpital de Neurologie	45.01 - Neurobiologie - Neurologie - Optique Hospitalière Optique - Neurobiologie - Neurologie
MEYER-SILVER Christine		• Pôle de Médecine Interne, Neurobiologie, Neurologie, Endocrinologie, Néphrologie (Interne) • Service de Neurobiologie / Hôpital de Neurologie	45.01 - Neurobiologie
MEYER-TRACAND-VERDU Christiane		• Pôle de Biologie • Institut Laboratoire de Neurobiologie / Pôle des Sciences	45.01 - Optique - Neurobiologie - Neurologie (Neurologie)
CHIFFI Samy		• Pôle de Neurologie Fonctionnelle • Services de Neurologie et Explorations Fonctionnelles (Neuro)	44.03 - Neurologie (Neurobiologie)
MEYER-VERDU Isabelle		• Pôle Médecine-Chirurgie de l'Adulte • Service de Neurologie Pédiatrique / Hôpital de Neurologie	44.03 - Neurologie Pédiatrique
FRANCOIS Marie		• Pôle de Biologie • Service de Biologie de la Reproduction / IGHCO Saint-Étienne	54.03 - Biologie et médecine du développement et de la reproduction (Optique Biologique)
VALLET Laurent		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie Moléculaire - Hôpital de Neurologie	47.03 - Neurobiologie - Neurochimie Optique Neurobiologie - Neurologie
MEYER-VERDU-ROCHER Marie-Christine		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Neurologie / Hôpital IGH	45.01 - Neurobiologie - Neurologie - Optique Hospitalière Optique Neurobiologie - Neurologie (Neurologie)
MEYER-VERDU Odile		• Pôle de Biologie • Laboratoire Neurobiologie et de Neurologie moléculaire / ITH IGH et Fac.	45.01 - Neurobiologie et Neurologie (Optique Neurologique)
MEYER-DUBOISCHINE Et. VANDERHOF		• Pôle Médecine Chirurgicale de l'Adulte • Service de Pédiatrie / Hôpital de Neurologie	54.01 - Pédiatrie
COU Larrey		• Pôle de Neurologie Fonctionnelle • Services de Neurologie et Explorations Fonctionnelles (Neuro)	44.03 - Neurologie (Neurobiologie)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (professeur-adjoint)

MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
-------------------	---	--

## B3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (maître-adjoint)

MEYER-DUBOISCHINE Marie	ICUBE-UMR 7037 - Service IMC / Service de Médecine	55 - Neurochimie
MEYER-DUBOISCHINE Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7037 - Service IMC / Service de Médecine	55 - Neurochimie
MEYER-VERDU Isabelle	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Marie-Christine	ICUBE-UMR 7037 - Service IMC / Service de Médecine	55 - Neurochimie
MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Isabelle	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies
MEYER-VERDU Odile	Laboratoire d'Explorations des Sciences de la Vie et de la Santé (LSES) Institut d'Anatomie Pathologique	77 - Neurobiologie - Médecine des Sciences et des Technologies

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- de droit et à vie (ancien de 7 ans)
  - GUYARD Pierre (Médecine et biologie moléculaire)
  - Maître des deux disciplines de biologie moléculaire et génétique
- pour trois ans (du septembre 2022 au 31 août 2025)
  - BELLEC Jean-François (Médecine de famille)
  - CHRISTIAN Denis (Médecine interne, maladies infectieuses)
  - GARNIER Jean-Marie (Physiologie)
  - GROSJEAN Denis (Physiologie biologique)
  - KELLER Jean-François (Pharmacologie, éthologie et néo-biologie)
  - KORTENBERRY Jacques (Généraliste, médecine d'urgence et néo-biologie)
  - Maître des deux disciplines de biologie moléculaire et génétique
  - MULLER Gérard (Biochimie)
- pour trois ans (du septembre 2022 au 31 août 2025)
  - RUSAKI Jean (Médecine familiale, pédiatrie)
  - DEMARCO Pierre (Pharmacologie et Santé publique, éthologie)
  - HERREROT Jean (Généraliste)
  - FROST Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- pour trois ans (du septembre 2022 au 31 août 2025)
  - MULLER-DUBOIS Robert (Physiologie)

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

R. DUBOIS Robert      CH. CH.      FROST Jean-Paul

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr. J. VANDEL (Généraliste)	(2019-2020)
Pr. R. FRETTEVILLE	(2019-2020)
Pr. J. G. MATHIEU	(2019-2020)
Pr. M. ANTOINE	(2019-2020)
Pr. M. T. ANTOINE	(2019-2020)
Pr. M. J. J. J. J.	(2019-2020)
Pr. R. M. M. M. M.	(2019-2020)

### C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

#### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. M. M. M. M. M.  
 Pr. M. M. M. M. M.  
 Pr. M. M. M. M. M.  
 Pr. M. M. M. M. M.  
 Pr. M. M. M. M. M.  
 Pr. M. M. M. M. M.

#### C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

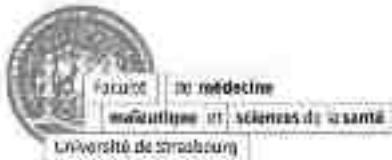
Dr. M. M. M. M.  
 Dr. M. M. M. M.

#### C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr. M. M. M. M.  
 Dr. M. M. M. M.  
 Dr. M. M. M. M.  
 Dr. M. M. M. M.  
 Dr. M. M. M. M.







## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)**

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

## Remerciements

À Monsieur le **Professeur BILBAULT**, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Vous me faites l'honneur d'apporter vos connaissances et votre expérience à ma formation.

À Monsieur le **Docteur QUOIRIN**, je vous remercie de m'avoir proposée de réaliser ce travail ensemble ainsi que de m'avoir accompagnée tout au long de cette aventure. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

À Madame le **Professeur CEBULA**, à Monsieur le **Docteur LE BORGNE** et à Monsieur le **Docteur GLADY**, je vous remercie d'avoir accepté si spontanément de juger mon travail et de votre disponibilité à toute épreuve.

À Madame le **Docteur LEMAITRE**, je tiens à vous remercier pour les analyses statistiques que vous avez réalisé pour notre travail de thèse. Votre aide a été précieuse.

À **ma famille, belle famille et amis proches**, je vous remercie de m'avoir soutenu toutes ces années d'étude et d'être toujours présents à mes côtés.

À tous **les services** où j'ai pu travailler pendant mon internat, merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

À **Sébastien**, mon mari, un grand merci à toi d'être mon soutien immuable depuis toutes ces années ; merci de m'aimer malgré les épreuves sur notre chemin. Tu m'as permis de progresser et de devenir celle que je suis aujourd'hui.

# Table des matières

## Liste des chapitres

I - Introduction	20
- Première partie : Traumatisme crânien	20
○ A : Épidémiologie	20
○ B : Recommandations formelles d'experts selon la société de médecine d'urgence 2022	22
○ C : Comparaison entre les recommandations de 2012 et 2022	24
○ D : Au niveau internationale	25
- Deuxième partie : La protéine S100β	26
○ A : Physiologie	26
○ B : Pathologie	28
○ C : Dosage	29
○ D : Recommandations françaises	31
○ E : Recommandations internationales	31
○ F : Autres utilisations	32
○ G : Étude PROMETHEE	33
- Troisième partie : Problématique	35
II - Matériel et Méthodes	37
III – Résultats	42
- Première partie : Caractéristiques des patients	42
○ A : Données prospectives	42
○ B : Données rétrospectives	46



- Deuxième partie : Critère de jugement principal	48
○ A : Données prospectives	48
○ B : Données rétrospectives	48
▪ a. Population entière	48
▪ b. Population âgée de 65 ans et plus	50
○ C : Association données prospectives et rétrospectives	51
 IV – Discussion	 54
- Première partie : Critère de jugement principal	54
- Deuxième partie : Difficulté d’inclusion sur le site de HautePierre	57
- Troisième partie : Délai d’inclusion	59
- Quatrième partie : Traitement par anti coagulant	61
- Cinquième partie : Forces et limites de notre étude	63
 V – Conclusion	 64

## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
1	Répartition des patients en fonction de la symptomatologie	45
2	Répartition des patients selon leurs paramètres vitaux	46
3	Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 102 patients.	49
4	Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 64 patients de 65 ans et plus des données rétrospectives.	50
5	Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 86 patients combinés des 2 recueils de données.	52

## Liste des figures

Numéro	Titre	Page
1	Les multiples rôles cellulaires de la protéine S100 $\beta$	27
2	Concentration de la protéine S100 $\beta$ en fonction du temps dans l'accident vasculaire cérébral, l'hypoxie, le traumatisme crânien ou dans le cadre d'une aggravation clinique secondaire	30
3	Algorithme de prise en charge des traumatisés crâniens selon les recommandations de la SNC de 2013	32
4	Suivi du taux plasmatique de la protéine S100 $\beta$ après une hémorragie sous arachnoïdienne	33
5	Classification de Fitzpatrick	38
6	Répartition selon l'âge et le sexe des patients inclus dans l'étude	42
7	Répartition des patients en fonction de la présence d'un traitement anti-agrégant ou non	43
8	Répartition des patients selon leur phototype selon le classement de Fitzpatrick	43

9	Répartition des patients en fonction du délai entre le traumatisme et l'arrivée aux urgences	44
10	Répartition des patients selon la prise d'un toxique par le patient	44
11	Répartition des patients selon la présence ou non d'un traumatisme associé.	45
12	Courbe ROC pour les 102 patients inclus grâce aux données rétrospectives	49
13	Courbe ROC pour les 64 patients âgés de 65 ans ou plus des données rétrospectives	50
14	Courbe ROC des 86 patients âgés de 65 ans ou plus de l'association des 2 recueils de données.	52

# Introduction

## 1<sup>ère</sup> partie : Traumatisme crânien

### A. *Épidémiologie*

Le traumatisme crânien (TC) est défini comme une blessure à la tête par un traumatisme soit fermé ou ouvert ou même par un phénomène d'accélération et/ou de décélération.

C'est un événement fréquent, touchant plus de 50 millions de personnes par an dans le monde (1). On estime même que c'est un événement qui touchera plusieurs fois une même personne au cours de sa vie. C'est une cause majeure de mortalité chez les sujets jeunes notamment dans les pays sous-développés ou en cours de développement. C'est un réel problème de santé publique avec un cout économique mondial évalué à plus de 400 milliards de dollars par an. (1)

En Europe, nous recensons chaque année environ 2,5 millions de traumatisme crânien soit 5% de l'échelle mondiale. C'est un traumatisme crânien léger dans 90% des cas, le reste étant classé en modéré ou sévère. (2)

Les traumatismes crâniens légers se compliqueront dans 8% des cas d'hémorragies intra crâniennes sans nécessité de recours à la neurochirurgie et dans 1% avec nécessité de recours à la neurochirurgie. (2)

Selon une étude Norvégienne (3), plus de la 50% des causes de traumatisme crânien correspondaient à une chute ou un accident de transport. Nous notons une dissociation de causalité selon l'âge ; en effet la majorité des personnes ayant présenté un traumatisme à la suite d'une chute correspondait à des patients avec des âges extrêmes (petite enfance, personne âgée)

alors que c'étaient plutôt des sujets jeunes qui présentaient un accident de transport. Ces résultats ont également été objectivés en Suisse et aux Pays-Bas (4).

Nous notons également que le sexe masculin est un facteur de risque de survenue de traumatisme crânien ainsi que plusieurs tranches d'âges à risque : les jeunes enfants (0 à 4 ans), les jeunes adultes (comprenant les grands adolescents) et les personnes âgées. (5)

En effet aux Etats-Unis, l'incidence de traumatisme crânien aux urgences est plus importante chez les jeunes garçons entre 0 et 4 ans. (5)

Mais le risque est de plus en plus élevé avec l'âge, notamment après 75 ans, et celui-ci est proportionnel avec le risque d'hospitalisation et de décès. (5)

Selon Santé Publique France (6), obtenir un taux d'incidence ou une prévalence homogène sur plusieurs études concernant le traumatisme crânien n'est pas aisée devant la multiplication des définitions, des degrés de sévérité, des critères d'inclusions ainsi que la durée de la période étudiée choisie.

Concernant l'épidémiologie des traumatismes crâniens sur les hôpitaux universitaires de STRASBOURG (HUS), nous avons enregistré 5129 passages au service d'accueil des urgences (SAU) adultes en 2021 pour ce motif avec réalisation d'un scanner pour 2763 des patients soit plus de la moitié des cas.

*B. Recommandations formelles d'experts de la société française de médecine d'urgence de 2022*

De nouvelles recommandations d'expertes (RFE) conjointes à la société française de médecine d'urgence (SFMU) et à la société française d'anesthésiste-réanimateur (SFAR) sont parues en 2022. Elles reprennent la définition du traumatisme crânien léger (TCL) décrite par l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2004 qui correspond donc à un score de Glasgow entre 13 et 15 dans les 30 minutes ou plus tard après la blessure avec une ou plusieurs manifestations comme une confusion et/ou désorientation, une perte de connaissance de 30 min maximum, une amnésie post traumatique pendant au moins 24h et/ou d'autres anomalies neurologiques transitoires.

Une première partie importante concerne la régulation médicale permettant de décider de ne pas orienter de façon systématique tous les traumatisés crâniens légers qui peuvent être surveillés par une tierce personne à domicile. Cela permettrait donc limiter les admissions en service d'accueil des urgences. La décision d'orientation vers un SAU concerne les patients avec :

- Un trouble de la coagulation pré existant (comprenant un traitement anti-coagulant)
- Un âge > 65 ans et un traitement par anti-agrégant plaquettaire
- Une intoxication (médicamenteuse, alcool, drogue illicite...)
- Des symptômes neurologiques (céphalées résistantes aux antalgiques de palier 1, vomissements, perte de connaissance, amnésie > 30min, convulsion, déficit focal, altération de la vigilance)

- Des signes de traumatisme (hématome en lunette, embarrure, signe de fracture de la base du crâne, hématome mastoïdien, otorragie)

En service d'accueil des urgences, il est proposé de grader les patients selon leur risque d'aggravation clinique et/ou de lésion intracrânienne :

- Risque élevé si
  - Antécédents de trouble de l'hémostase congénital et/ou acquis et/ ou iatrogène (anti-coagulant, bithérapie anti-agrégant, hémophilie, Willebrand...)
  - Signes cliniques : signes évocateurs d'une fracture de la voûte et/ou de la base du crâne, Glasgow < 15 à 2h du traumatisme sans intoxication, plus d'un épisode de vomissements, convulsions post traumatiques, déficit neurologique focal
- Risque intermédiaire :
  - Anamnèse : traumatisme avec une cinétique élevée
  - Antécédents : âge supérieur ou égal à 65 ans avec mono-anti-agrégation plaquettaire
  - Clinique : Glasgow < 15 à 2h du traumatisme avec intoxication ; amnésie des faits survenus plus de 30 min avant le traumatisme

Pour la première fois en France, la place des biomarqueurs après un traumatisme crânien est validée par le rapport d'experts. La protéine S100B est donc à doser, si elle est disponible dans le centre d'accueil, après un délai maximum de 3h après le traumatisme crânien léger. Elle est indiquée chez les patients à risque intermédiaire comme définit ci-dessus.



Les biomarqueurs UCH-L1 et GFAP sont également indiqués dans les 12 heures suivant le traumatisme, si disponible dans le centre avec les mêmes indications que la protéine S100B.

L'objectif de ces biomarqueurs est de limiter le nombre de scanner réalisé et donc diminuer tant le cout économique que le temps de passage en service d'accueil des urgences.

Le scanner cérébral, examen toujours considéré de référence, est réalisé le plus précocement pour les patients à risque élevé et maximum dans les 8 heures pour ceux jugés à risque intermédiaire (critères cités ci-dessus).

Le retour à domicile comprend toujours une explication écrite des consignes de surveillance « post traumatisme crânien léger » donnée au patient mais également à une tierce personne pouvant réaliser la surveillance. Si les symptômes persistent pendant plus de 48 heures, une nouvelle consultation en service d'accueil des urgences est indiquée.

De même que les symptômes de syndrome « post traumatisme crânien » doivent être expliqués et recherchés.

### *C. Comparaison entre 2012 et 2022*

Les nouvelles RFE de 2022 comportent beaucoup de similitudes avec celles de 2012 mais nous allons plutôt pointer les différences notables.

Tout d'abord la plus importante est, pour la première fois dans des recommandations d'experts, la proposition de doser des biomarqueurs dans les centres où ceux-ci sont disponibles.

La stratification en risque d'aggravation et/ou de lésion est également une nouveauté par rapport à celles de 2012 permettant une classification plus claire et plus reproductible.

Également le délai de 4 heures d'attente après le traumatisme pour réaliser le scanner cérébral chez les patients jugés à risque intermédiaire n'est plus systématique.

#### *D. Recommandations internationales*

Deux recommandations internationales ont été publiées au début des années 2000 ayant pour critère de jugement principal « le recours à la neurochirurgie » chez les patients victime d'un traumatisme crânien léger

En 2000, le New Orleans Criteria (7,9) a publié qu'un traumatisme crânien léger correspondait à un patient présentant un score de Glasgow à 15 dans les suites du traumatisme.

Un scanner cérébral devait être réalisé s'il existait au moins 1 des critères suivants :

- Céphalées
- Vomissements
- Age > 60 ans
- Intoxication par drogue ou alcool
- Amnésie antérograde persistante
- Signes cliniques de traumatisme crânien
- Crise d'épilepsie

Alors qu'en 2001 le Canadien CT Head Rule (8) (9) a fait paraître des recommandations qui préconisait la réalisation d'un scanner cérébral après un traumatisme crânien léger si le patient présentait un score de Glasgow entre 13 et 15, une perte de connaissance, une amnésie ou une confusion.

Ces recommandations permettaient également de classer les patients en deux niveaux de risque de recours à une neurochirurgie.

Les patients à hauts risques correspondaient à :

- Un score de Glasgow  $< 15$  deux heures après le traumatisme
- Signes de fracture du crâne ou de sa base
- $> 2$  épisodes de vomissements
- Age  $>$  ou  $=$  à 65 ans

Les patients à risque intermédiaire eux présentaient soit une amnésie de 30 min ou plus ou un traumatisme à haute vitesse

## **2<sup>e</sup> partie : la protéine S100B**

### *A. Physiologie*

La protéine S100 $\beta$  est une holoprotéine dimérique participant à l'homéostasie cellulaire du fait de ses multiples fonctions (10) :

- Stimule la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire notamment lors de lésions cellulaires (après un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde par exemple)
- Inhibe l'apoptose
- Maintient le cytosquelette
- Permet une transduction des signaux via les canaux potassiques et calciques de la cellule

- Régule la transcription mais aussi la dégradation des protéines, le métabolisme énergétique et les fonctions enzymatiques en interagissant avec un large panel de protéines cibles

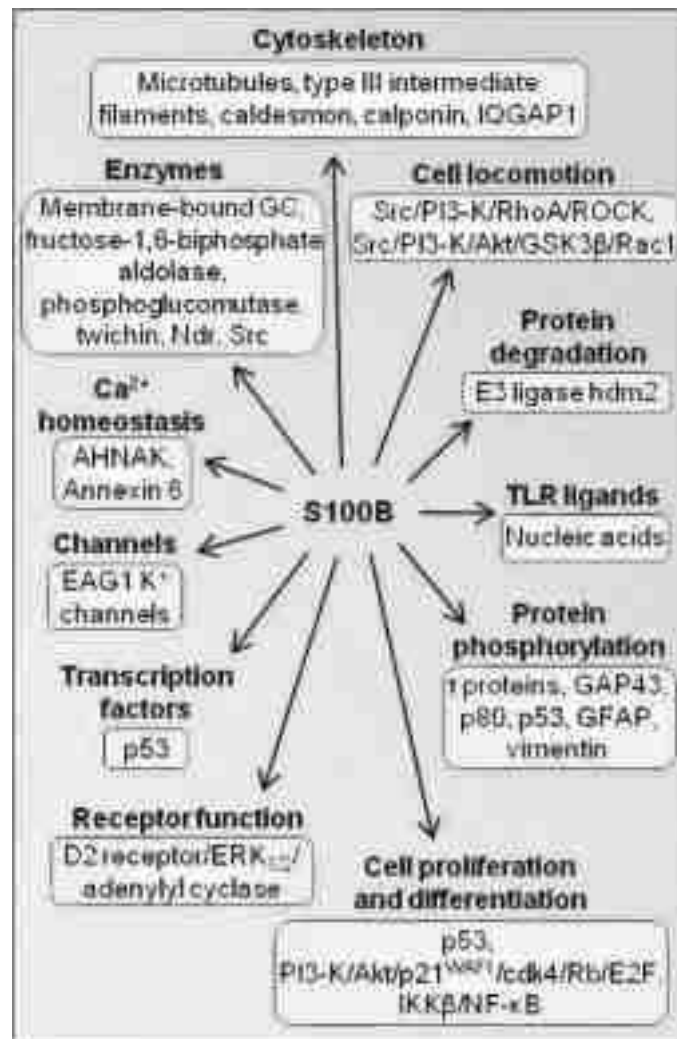


Figure 1, Les multiples rôles cellulaires de la protéine S100 $\beta$  (9)

Elle fait partie de la famille des protéines S100, de faible poids moléculaire (21kD) avec un site de fixation de l'ion *Calcium* par l'intermédiaire de domaine dit « main EF ». Son pH est compris entre 4 et 5. Son nom vient du fait que ses constituants sont solubles dans une solution saturée à 100% de sulfate d'ammonium à pH neutre. (9,10)

Elle est présente dans 95% des cas dans les cellules cérébrales (gliales et gaine de Schwann) mais également en quantité moindre dans les histiocytes, mélanocytes, adipocytes et les cellules dendritiques de la peau. (10)

C'est sa sous unité  $\beta$  qui lui confère sa spécificité cérébrale car celle-ci est produite par les cellules astrogliales.

Les 5% restants se situent en extra cellulaire permettant des actions intercellulaires.

Elle est également présente de façon physiologique dans le liquide céphalo rachidien à hauteur de 1 à 2 microg/L puis nous la retrouvons dans le liquide plasmatique avec une concentration environ 10 fois moindre. (12)

Le dosage de la protéine S100 $\beta$  dans les liquides biologiques correspond donc à son processus d'élimination.

Sa demi-vie est de 30 à 90 min avec une élimination rénale. (9,10)

### *B. Pathologie*

Une augmentation du taux plasmatique de la S100 $\beta$  peut correspondre à des situations soit physiologiques soit pathologiques.

Explorons dans un premier temps les situations physiologiques telle que l'ethnie du patient (12). En effet la protéine S100 $\beta$  est également sécrétée par les mélanocytes expliquant donc que son taux plasmatique est plus important chez les patients avec un phototype selon la classification de Fitzpatrick (19) V ou VI.

Une deuxième situation dont nous pouvons parler correspond aux premiers âges de la vie. (13) où le taux sérique physiologique de la protéine 100 $\beta$  est augmentée.

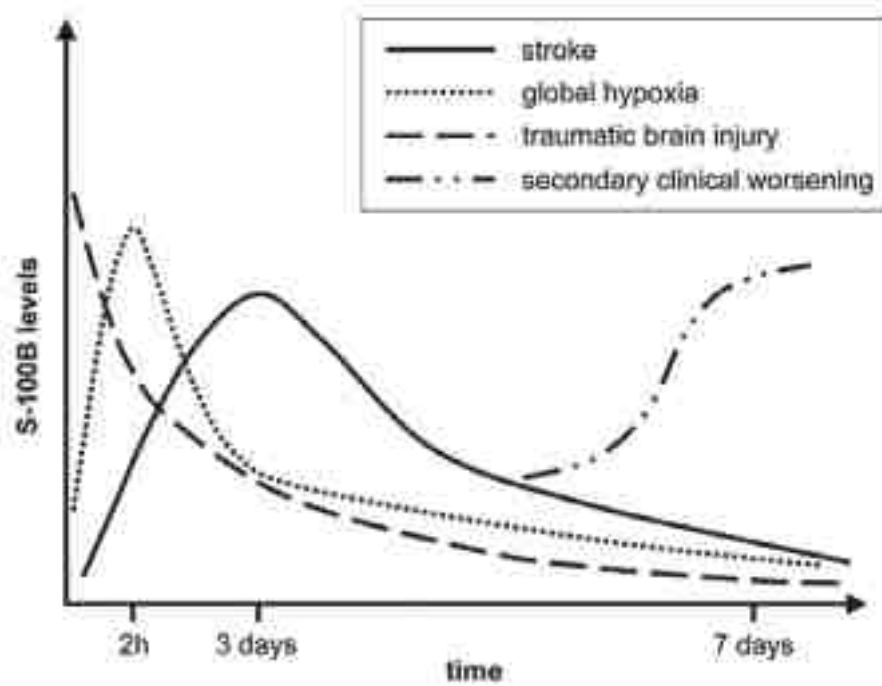
A contrario il existe un nombre plus important de situations pathologiques :

- La dégénérescence neuronale dans les maladies neuro dégénérative telle que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou la démence d'Alzheimer (10)
- Une synthèse accrue de la protéine : dû à des tumeurs intra-cérébrale comme le glioblastome ou extra cérébrale comme le mélanome (10)
- Une lyse de cellules extra cérébrales telle que les adipocytes lors de fracture d'os long. (11)
- La trisomie 21 du fait de l'emplacement du gène codant pour la sous unité  $\beta$  sur le chromosome 21 (14)
- La lyse du tissu neuronal qui peut être d'origine vasculaire (tel qu'un accident vasculaire cérébral) ou traumatique. C'est cette dernière qui nous intéresse dans ce travail et qui a été étudiée à de plusieurs reprises notamment par la SFMU. (10,11,12,13)

### *C. Dosage*

Dans la situation pathologique qui nous intéresse, c'est-à-dire après un traumatisme crânien léger, le dosage doit être réalisé minimum 30 minutes après le traumatisme crânien et maximum après 3 heures.

En effet de multiples études biologiques de cinétique réalisées dans le cadre de situation pathologique (10,11,12,13) indiquent que la demi-vie de la protéine S100 $\beta$  est courte, environ 30 min avec un pic plasmatique atteint en moins de 3 heures.



*Figure 2 : Concentration de la protéine S100 $\beta$  en fonction du temps dans l'accident vasculaire cérébral, l'hypoxie, le traumatisme crânien ou dans le cadre d'une aggravation clinique secondaire (15)*

Le dosage se fait par prélèvement veineux au niveau de la périphérie. La conservation peut se faire entre +4 et -80 degrés Celsius et peut durer plusieurs mois. (14)

Le résultat est obtenu en 1 à 2 heures selon la technique utilisée. (14)

#### *D. Recommandations françaises*

Les RFE de 2022 conjointes à la SFAR et la SFMU mettent en lumière de façon officielle pour la première fois en France la protéine S100 $\beta$  (2).

Le dosage est donc recommandé avec un accord fort (si le centre hospitalier a la capacité de le réaliser) entre 30 min et 3 heures du traumatisme. (2)

#### *E. Recommandations internationales*

En 2013, le Scandinavian Neurotrauma Committee (16) (composé de neurochirurgiens et d'anesthésistes) a publié de nouvelles recommandations, basées sur une méta-analyse des plusieurs études internationales, intégrant le dosage de la protéine S100 $\beta$  dans la prise en charge des patients victimes de traumatisme crânien léger.

Cela correspond à des patients avec un score de Glasgow à 14 ou 15 avec des facteurs de risque tels qu'une perte de connaissance et/ou une amnésie des faits et/ou plus de 2 épisodes de vomissements.

Le dosage doit être réalisé dans les 6 heures du traumatisme.

Si le taux est inférieur à 0,10 microgramme/L, le scanner n'est pas réalisé et le patient peut rentrer à domicile avec les consignes de surveillance post traumatisme crânien.

Ils recommandent également de réaliser un scanner cérébral dans les meilleurs délais chez tout patient victime d'un traumatisme crânien léger avec un score de Glasgow  $\leq$  14 ; des signes de fracture de la base du crâne ; un trouble de la coagulation congénitale, acquis ou iatrogène ; un déficit neurologique focal (16).



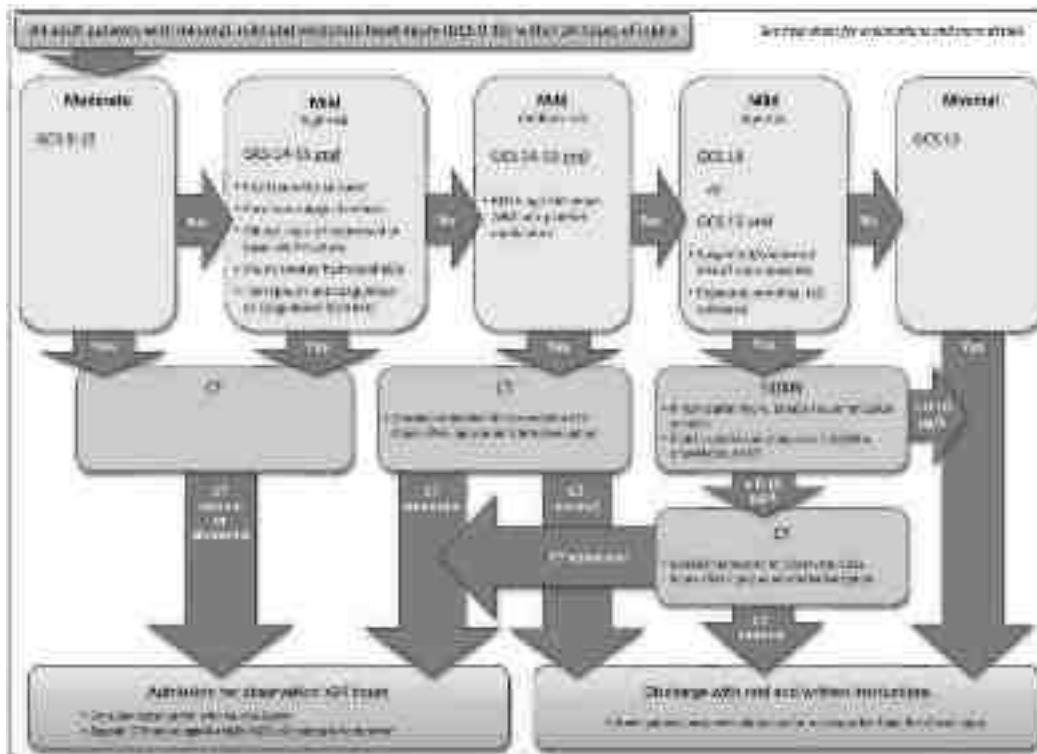


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des traumatisés crâniens selon les recommandations de la SNC de 2013 (16)

#### F. Autres utilisations

La protéine S100 $\beta$  est majoritairement utilisée dans les services d'accueil des urgences pour les patients victimes d'un traumatisme crânien léger comme nous avons pu le détailler ci-dessus.

Mais il existe d'autres spécialités médicales utilisant le dosage cette protéine et notamment en neurochirurgie pour les patients victime d'hémorragie sous arachnoïdienne. (14)(17)

En effet, lorsque celle-ci est due à une rupture d'anévrisme, le dosage de la protéine S100 $\beta$  dans le liquide céphalo rachidien et au niveau sérique augmente de façon proportionnelle avec la gravité de l'hémorragie pronostiquant donc directement la mortalité à 6 mois. Elle peut

également être utile dans la prédiction du vasospasme cérébrale avec le constat d'une nouvelle ascension de son taux de façon même plus précoce que la réalisation d'une échographie Doppler transcrânienne.

Il a également été démontré qu'un dosage quotidien permet de dépister des lésions de la barrière hémato-encéphalique (14)

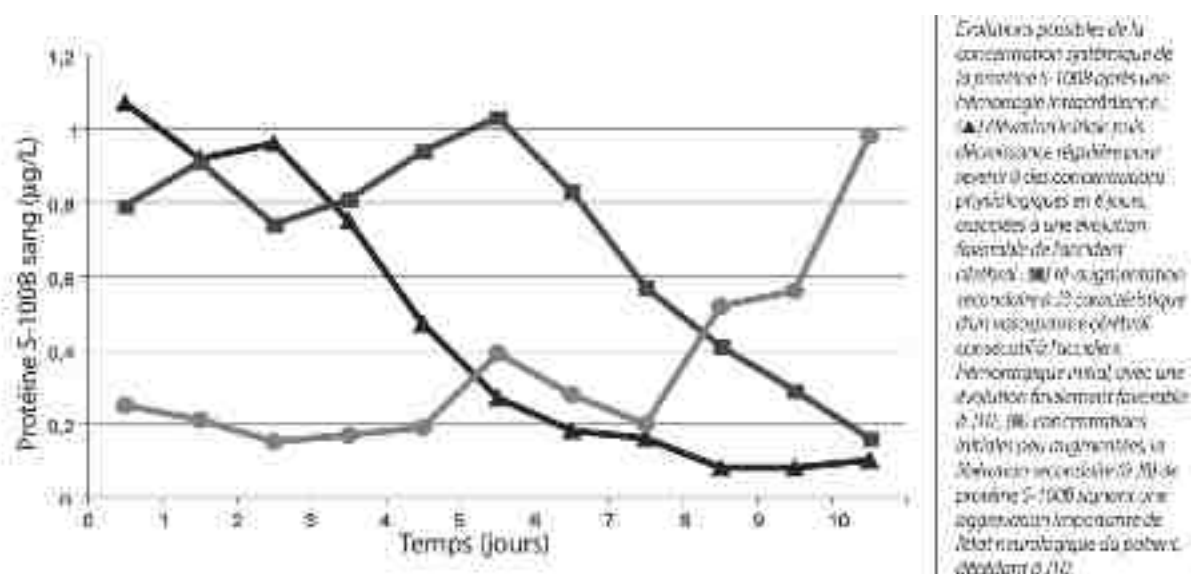


Figure 4 : Suivi du taux plasmatique de la protéine S100 $\beta$  après une hémorragie sous arachnoïdienne (14)

### G. Étude PROMETHEE

L'étude PROMETHEE est une étude prospective multicentrique dont le centre gestionnaire se situe au centre hospitalier de Monaco avec 15 autres centres situés en France.

Elle consistait en une évaluation de l'utilisation et de l'interprétation du dosage de la protéine S100 $\beta$  chez les patients consultant en service d'accueil des urgences pour un traumatisme crânien léger.

Les critères d'inclusion étaient tout patient adulte, victime d'un traumatisme crânien léger dans les 3 dernières heures et présentant soit une amnésie rétrograde de plus de 30 min et/ou une perte de connaissance ou/et une amnésie des faits associées à :

- Un mécanisme à risque (accident de la voie publique véhicule léger contre piéton, éjection, chute de plus d'1 mètre)
- Age > 65 ans
- Des troubles de la coagulation : acquis, congénital et/ou iatrogène
- Score de Glasgow à 15

Le critère de jugement principal consistait en l'évaluation du nombre de scanners cérébraux épargnés chez les patients ayant bénéficié d'un dosage de la protéine S100 $\beta$ .

Sur le site de Haute-pierre, sur la durée de l'étude PROMETHEE, 109 patients ont été inclus avec une moyenne d'âge recensés de 65 ans.

Le seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$  était fixé à 0,105 microgramme/L.

Le dosage était augmenté chez 77 patients.

Soixante-dix tomodensitométries cérébrales ont été réalisées et 8 d'entre elles ont objectivé un saignement intra crânien consistant en :

- 1 hémorragie sous arachnoïdienne
- 2 hémorragies intra parenchymateuses
- 2 hémorragies sous durales
- 1 hématome sous dural d'allure séquellaire

- 2 hémorragies multiples comprenant hémorragie sous arachnoïdienne, sous dural et intra parenchymateuse

Pour le critère de jugement principal de l'étude PROMETHEE sur le site d'Haute-pierre, 32 scanners ont pu être épargnés.

### **3<sup>ème</sup> partie : Problématique**

La décision de réaliser cette étude est prise dans les suites des résultats de l'étude PROMETHEE dont un des centres était les HUS sur son site du service d'accueil des urgences de Haute-pierre.

Nous notons alors que les résultats n'étaient pas en adéquation avec les valeurs diagnostiques de la protéine S100 $\beta$  annoncées par le laboratoire *Roche*.

Une des causes possibles envisagée est le fait que la population de la cohorte Strasbourgeoise avait une proportion de personnes âgées plus importante que dans les autres centres avec une moyenne d'âge calculée à 65 ans et une médiane à 74 ans.

Des résultats similaires avaient déjà été constatés lors d'une étude sur la protéine S100 $\beta$  réalisée au centre hospitalier universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand en 2018 où en fixant le seuil à 0,10 microgramme/L, ils avaient pu diminuer de 33% la réalisation de scanners cérébraux chez les patients atteints d'un traumatisme crânien léger.

Concernant un sous-groupe de patient âgé de plus de 65 ans, la diminution du nombre de scanner était de 18,6% soit moins conséquente que chez les patients plus jeunes (18)

Ils ont réalisé alors une autre étude dans un second temps rétrospective entre 2014 et 2020 incluant seulement des patients de plus de 65 ans atteint d'un traumatisme crânien léger.

Nous réalisons donc une étude prospective, mono centrique, ouverte ayant pour objectif de déterminer le seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$  chez les patients âgés de 65 ans ou plus avec un traumatisme crânien léger à risque de complications.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des performances intrinsèques et extrinsèques de la protéine S100 $\beta$  des diagnostic différentiels des hémorragies cérébrales chez les patients avec un traumatisme crânien léger.

# Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, sur cohorte, monocentrique concernant les hôpitaux universitaires de STRASBOURG sur le site de Hautepierre du 1<sup>er</sup> novembre 2021 au 31 octobre 2024.

Le nombre minimal de sujet nécessaire est de 300 patients, avec une durée d'inclusion de 3 ans maximum.

La population étudiée concerne les patients de 65 ans ou plus victimes d'un traumatisme crânien léger (selon la définition de la SFMU) avec une prise en charge dans le service d'accueil des urgences adultes dans les 3 heures du traumatisme.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Patient de 65 ans ou plus
- Dans les 3 heures d'un traumatisme crânien léger à risque de complications correspondant à :
  - Amnésie rétrograde de plus de 30 min ou
  - Perte de connaissance ou
  - Amnésie des faits ou
  - Glasgow < 15 à 2 heures du traumatisme
- Parlant et lisant le français
- Non opposant
- Affilié à un régime de sécurité sociale

Les critères de non-inclusion sont :

- Prise en charge plus de 3 heures après le traumatisme
- Traumatisme crânien grave correspondant à un patient présentant soit :
  - o Déficit neurologique focal
  - o Signe de fracture de la base du crâne
  - o Otorrhée, rhinorrhée
  - o Embarrure
  - o > 2 épisodes de vomissements
  - o Traitement anti coagulant
- Traumatisme crânien léger sans risque de complication
- Sous sauvegarde de justice
- Sous curatelle / tutelle
- En période d'exclusion

Après inclusion des patients, la recherche d'informations spécifiques pour l'étude est réalisée via l'interrogatoire et l'examen clinique du clinicien incluant le patient dans l'étude :

- Le phototype de la peau selon la classification de Fitzpatrick

Phototype	Caractéristiques	Exemples de personnes
1	Peau très blanche Chloasma Sensibilité élevée au soleil Tendance à brûler facilement	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne
2	Peau blanche Chloasma Sensibilité élevée au soleil Tendance à brûler facilement	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne
3	Peau blanche à brune Chloasma Sensibilité élevée au soleil	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne
4	Peau brune Chloasma Sensibilité élevée au soleil	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne
5	Peau brune à noire Chloasma Sensibilité élevée au soleil	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne
6	Peau noire Chloasma Sensibilité élevée au soleil	Personnes de descendance européenne, asiatique, africaine, hispanique, indienne

Figure 5 : classification de Fitzpatrick (19)

- Terrain et comorbidités :
  - Cancer / hémopathie
  - Maladie neuro dégénérative
  - Antécédent de traumatisme crânien dans les 6 derniers mois
  - ...
- Traitement anti-agrégant plaquettaire :
  - Aspirine
  - Ticagrelor
  - Prasugrel
  - Clopidogrel
- Heure du traumatisme
- Heure d'arrivée aux urgences
- Type de traumatisme crânien :
  - Chute de sa hauteur
  - ...
- Prise de toxique (alcool, licite ou illicite)
- Facteurs de risque de complications du traumatisme crânien :
  - Amnésie des faits
  - Amnésie rétrograde
  - > 65 ans
  - Anti-agrégant plaquettaire
  - Cinétique importante
  - Perte de connaissance
- Symptôme principal :
  - Perte de connaissance < 30 min



- Amnésie des faits
- Confusion
- Convulsion
- Déficit neurologique
- Signes de fracture du massif facial
- > 1 épisode de vomissement
- Autre
- Traumatisme significatif associé :
  - Fracture de membre
  - Traumatisme thoracique
  - Traumatisme abdominal
  - Plaie délabrante
  - Autre ...
- Constantes
  - Température
  - Tension artérielle systolique
  - Fréquence cardiaque

Toutes ces données sont anonymisées et recensées dans un tableur Excel.

Un prélèvement sanguin veineux périphérique de 3mL sur tube sec est réalisé chez tout patient inclus dans l'étude avec réalisation du dosage par Electrochimiluminescence ECLIA sur COBAS e411 via un automate prêté pour l'étude par le laboratoire Roche.

Puis un scanner cérébral sans injection est effectué chez tous les patients inclus dans l'étude.

Le but des analyses statistiques réalisées est d'établir la valeur prédictive négative du seuil de dosage de la protéine S100 $\beta$  la plus adaptée pour discriminer les patients de 65 ans ou plus victime d'un traumatisme crânien léger avec une hémorragie intra-cérébrale de ceux n'en présentant pas.

Pour cela, on recherche la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité de la prévalence post-test. Elle sera calculée à partir de l'odds post-test obtenu comme étant le produit entre l'odds pré-test et la borne inférieure du rapport de vraisemblance positif. Dans la même analyse, nous allons déterminer le seuil optimal pour maximiser la sensibilité et optimiser la spécificité. L'objectif est de minimiser le risque de « faux négatif », c'est-à-dire une hémorragie intracrânienne non diagnostiquée.

Les analyses secondaires permettront de définir la sensibilité, spécificité ainsi que la valeur prédictive positive et négative du diagnostic différentiel d'hémorragie intra-cérébrale due à un traumatisme crânien léger.

L'étude a été validée par le comité de protection des personnes et le recueil de la non-opposition s'est fait auprès du patient ou de sa personne de confiance si celle-ci était déclarée par écrit.

Concernant notre travail présenté ici, qui est extrait de cette étude en cours et qui est soutenu à la moitié de sa durée totale, nous avons décidé, dans le but d'avoir des résultats plus significatifs, donc plus interprétables, et plus représentatifs, de réaliser une double analyse en incluant dans une seconde partie des patients de manière rétrospective entre l'année 2019 et 2021 avec les mêmes critères d'inclusion que pour le 1<sup>er</sup> groupe de l'étude prospective en cours.

# Résultats

## 1<sup>ère</sup> partie : Caractéristiques des patients

### A. Données prospectives

De novembre 2021 à mai 2023, 22 patients ont pu être inclus de manière prospective dans l'étude selon les critères détaillés ci-dessus.

Dans les patients inclus, environ 70% étaient des femmes.

La moyenne d'âge est évaluée à 82 ans.

La seule cause du traumatisme crânien léger répertoriée dans notre début d'étude est la chute de sa hauteur du patient.

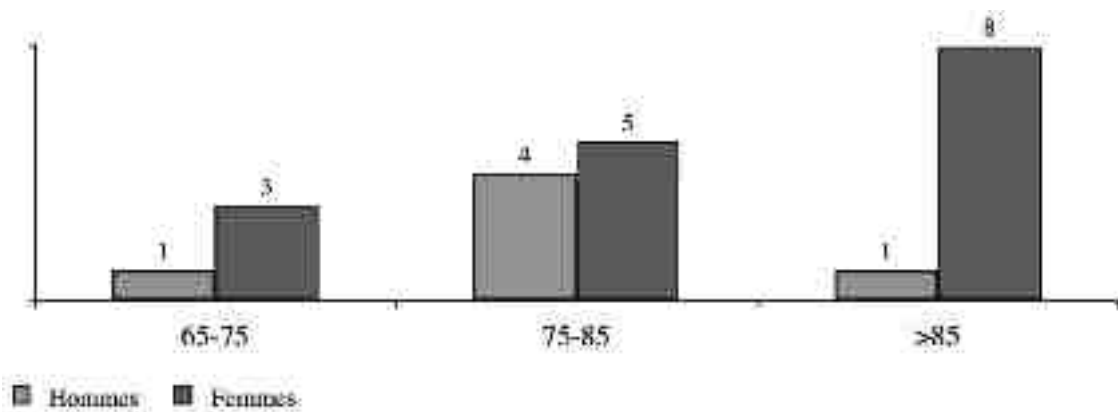


Figure 6 : Répartition selon l'âge et le sexe des patients inclus dans l'étude

36% des patients étaient traité par une mono anti-agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique ou clopidogrel ou classé « autre »)

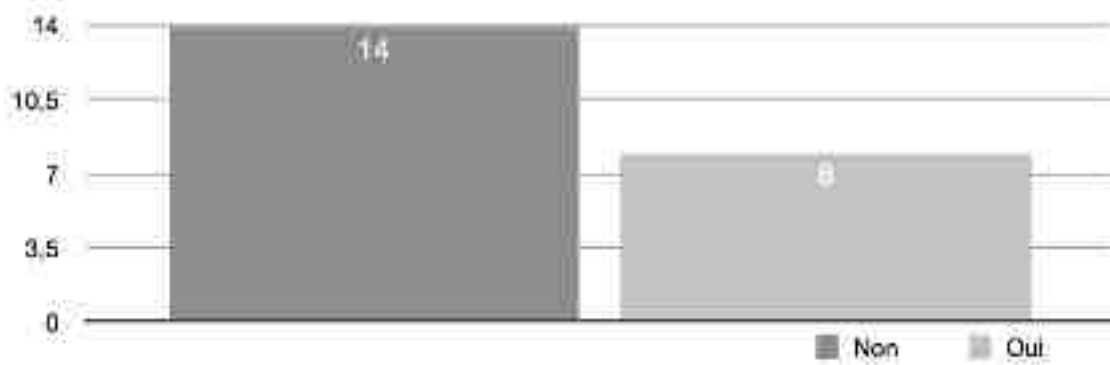


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de la présence d'un traitement anti-agrégant ou non

80% des patients étaient évalués phototype 1 selon la classification de Fitzpatrick (19) par le clinicien qui a inclus le patient dans l'étude.



Figure 8 : Répartition des patients selon leur phototype selon la classification de Fitzpatrick (19)

4 patients présentaient des antécédents pouvant altérer le seuil de la protéine S100B (2 hémopathies, 2 maladies neurodégénérative) soit 36% des patients inclus dans l'étude.

Le délai moyen entre la survenue du traumatisme crânien et l'arrivée en service d'accueil des urgences adultes était de 85 min (soit 1h25).

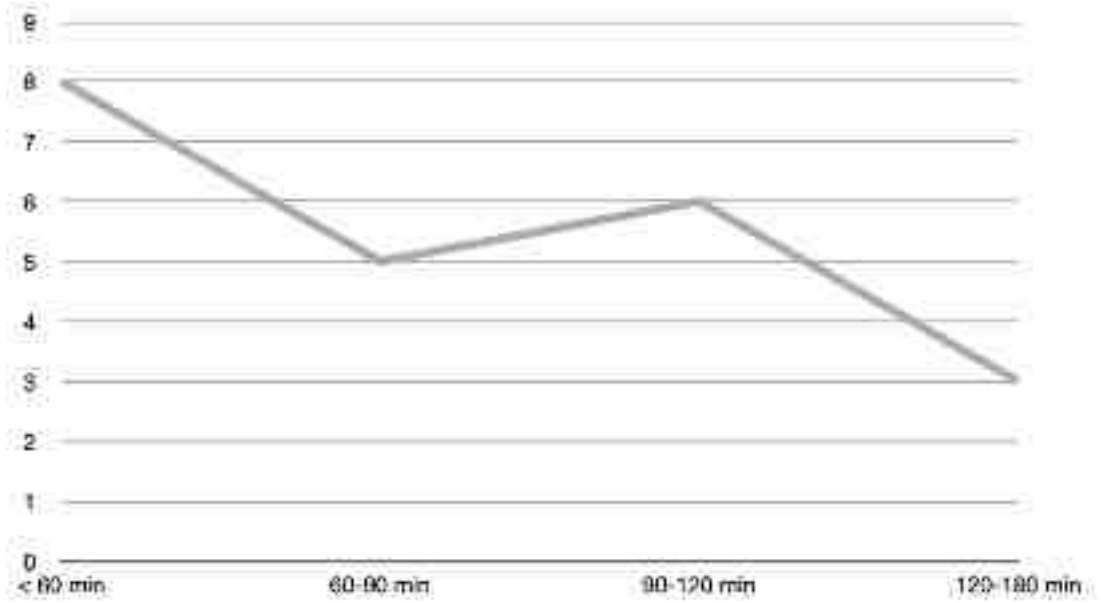


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du délai entre le traumatisme et l'arrivée aux urgences

Concernant les toxiques, 1 seul patient était sous l'emprise de l'alcool.

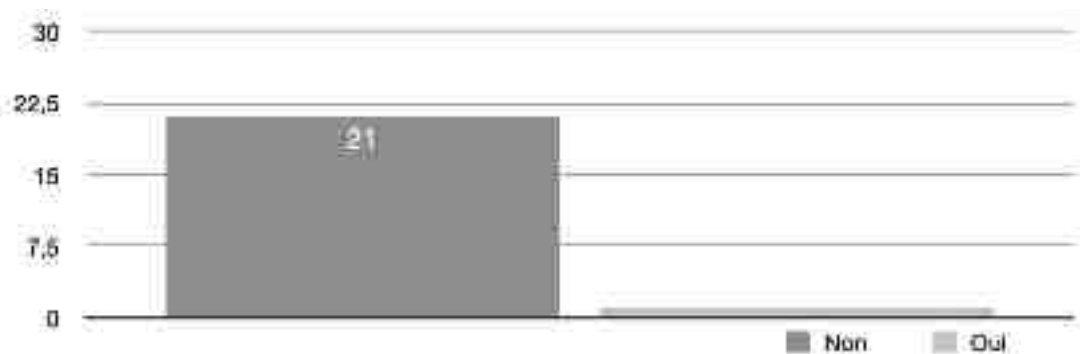


Figure 10 : Répartition des patients selon la prise d'un toxique par le patient

Les symptômes qui, associés à l'âge de plus de 65 ans, classaient le traumatisme crânien léger en traumatisme à risque de complications ont été répertoriés :

- 6 patients ont présenté une perte de connaissance
- 4 patients souffraient d'amnésie
- 3 étaient confus
- 2 présentaient des signes de fracture faciale et
- 7 ont été évalués comme « autre » par le clinicien ayant inclus le patient dans l'étude

Symptômes	N	%
Perte de connaissance < 30 min	6	27,27
Amnésie des faits	4	18,17
Confusion	3	13,63
Fracture faciale	2	9,09
Autre	7	31,81
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

Tableau 1 : Répartitions des patients en fonction de la symptomatologie

Un traumatisme associé a été objectivé chez 3 patients inclus dans l'étude et celui-ci consistait en un traumatisme de membre.

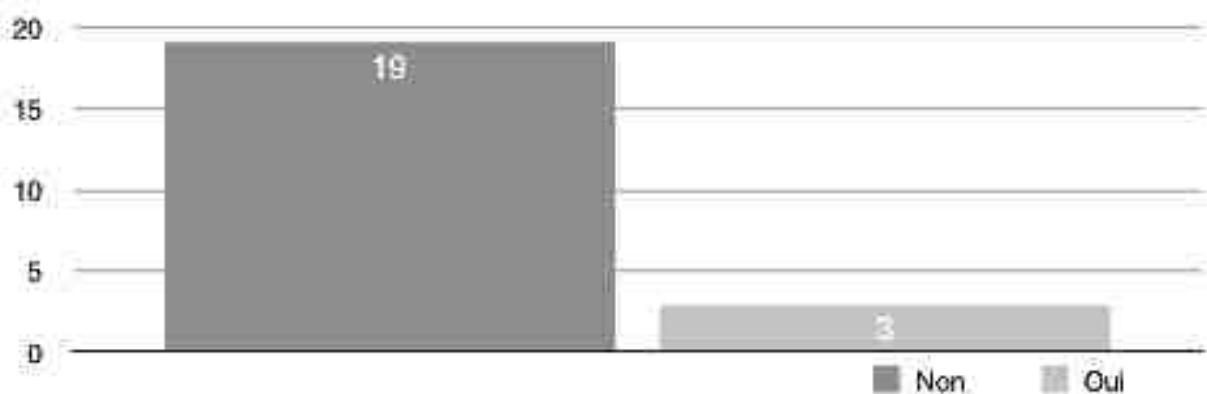


Figure 11 : Répartition des patients selon la présence ou non d'un traumatisme associé.

Concernant les constantes des patients relevés par le clinicien :

- 1 seul patient présentait de la fièvre
- Aucun patient n'était pas hypotendu
- 64% des patients avaient une fréquence cardiaque dans les normes

		N	%
<b>Température</b>			
	Normothermie	21	95,45
	Hyperthermie	1	4,54
<b>Fréquence cardiaque</b>			
	Bradycardie	1	4,54
	Normocarde	18	81,81
	Tachycardie	3	13,63
<b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>			
	90-140	9	40,90
	<90	0	0
	>140	13	59,09

Tableau 2 : Répartition des patients selon leurs paramètres vitaux

### B. Données rétrospectives

Nous avons répertorié de façon rétrospective les données de 109 patients de novembre 2019 à mai 2021

Ces patients étaient donc victimes d'un traumatisme crânien léger à risque de complications ayant nécessité le dosage de la protéine S100 $\beta$ . Un scanner cérébral sans injection était réalisé si le résultat du dosage était supérieur au seuil de positivité fixé à 0,105 microgramme/L.

La moyenne d'âge de l'échantillon était de 65 ans.

La moyenne de dosage de la protéine S100 $\beta$  sur tous les patients était de 0,260 microgramme/L.

Concernant la population âgée de 65 ans ou plus, la moyenne de dosage était de 0,273 microgramme/L.

Pour la population âgée de moins de 65 ans, la moyenne de dosage de la protéine S100 $\beta$  était de 0,212 microgramme/L.

Le dosage de la protéine S100 $\beta$  était au-dessus du seuil chez 77 patients.

Un scanner cérébral sans injection a pu être réalisé chez 70 des patients cités ci-dessus. Les 7 patients qui n'ont pas bénéficié du scanner alors que l'indication était posée, ont été exclus de la suite des analyses statistiques.

Le scanner cérébral a mis en évidence des lésions hémorragiques intra cérébrales chez 8 patients :

- 2 contusions hémorragiques (unique ou multiples)
- 1 lame d'hémorragie sous arachnoïdienne
- 3 hémorragies sous durales : 2 de forme aiguë et 1 de forme séquellaire
- 2 lésions hémorragiques multiples : hématome sous dural associée à une hémorragie sous arachnoïdienne

Nous avons donc répertorié 62 cas de dosage de protéine 100 $\beta$  faussement positive (avec un scanner cérébral normal) :

- Avec une moyenne d'âge de 68 ans et une médiane de 74 ans
- La moyenne de dosage de la protéine S100 $\beta$  chez les patients de moins de 65 ans dans cette sous population était de 0,240 microgramme/L
- La moyenne de dosage de la protéine S100 $\beta$  pour un âge de 65 ans ou plus était de 0,311 microgramme/L



## **2<sup>e</sup> partie : Critère de jugement principal**

### *A. Données prospectives*

Le dosage de la protéine S100 $\beta$  a pu être réalisé chez tous les patients inclus jusqu'au 31 mai 2023.

La moyenne est de 0,266 microgramme/L, avec un délai moyen de réalisation après le traumatisme crânien de 126 min.

Un scanner cérébral sans injection a pu être réalisé chez tous les patients inclus jusqu'au 31 mai 2023.

Aucune anomalie n'a été mise en évidence.

Cette absence de scanner positif nous rend donc impossible la réalisation d'une courbe ROC avec uniquement les données prospectives à ce stade de l'étude et donc pour notre travail de thèse.

Nous avons donc réalisé plusieurs courbes ROC ainsi que l'estimation du meilleur seuil possible avec sensibilité de 100% grâce à l'indice de Youden pour différentes sous-populations, combinant également les données prospectives et rétrospectives.

### *B. Données rétrospectives*

#### a. Population entière

La première courbe ROC réalisée concernait les 102 patients répertoriés dans les données rétrospectives de novembre 2019 à mai 2021. Cette courbe a pu être conçue grâce aux calculs

de 5 seuils de positivité de la protéine S100 $\beta$  correspondant à des niveaux de sensibilité et spécificité différents.

	Seuils	Sensibilité 2,5%	Sensibilité 100%	Sensibilité 2,5%	Spécificité 2,5%	Spécificité 100%	Spécificité 100%	Indice De Youden
<b>Inf</b>	Inf	100	100	100	0	0	0	0
<b>0,1495</b>	0,15	62,5	87,5	100	11,11	20,63	31,75	8,13
<b>0,1795</b>	0,18	50	75	100	26,94	38,10	50,79	13,10
<b>0,37</b>	0,37	25	62,5	100	66,67	76,19	85,71	38,69
<b>0,625</b>	0,62	12,5	50	87,5	84,09	90,48	96,83	40,48
<b>0,84</b>	0,84	0	37,5	75	95,24	98,41	100	35,91
<b>Inf</b>	Inf	0	0	0	100	100	100	1

Tableau 3 : Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 102 patients.

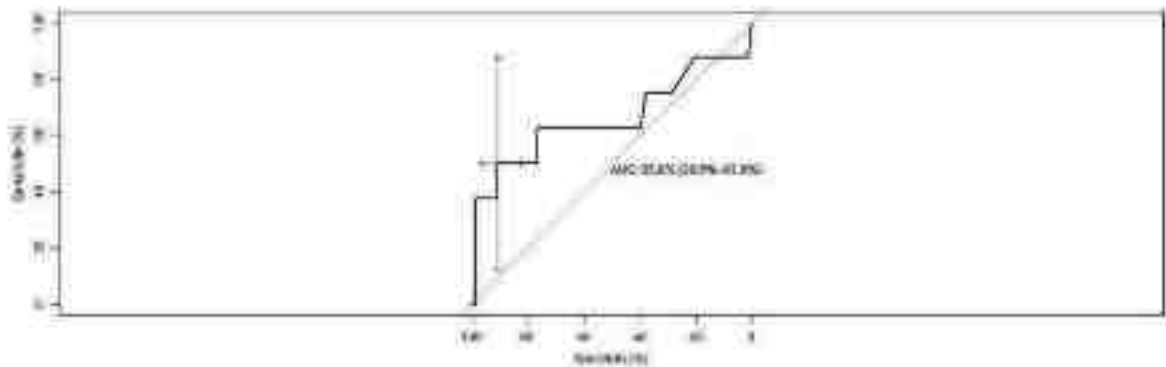


Figure 12 : courbe ROC pour les 102 patients inclus grâce aux données rétrospectives

Le meilleur seuil de positivité de la protéine 100 $\beta$  de cette sous population estimé selon l'indice de Youden avec une sensibilité de 87% est donc de 0,62 microgramme/L.

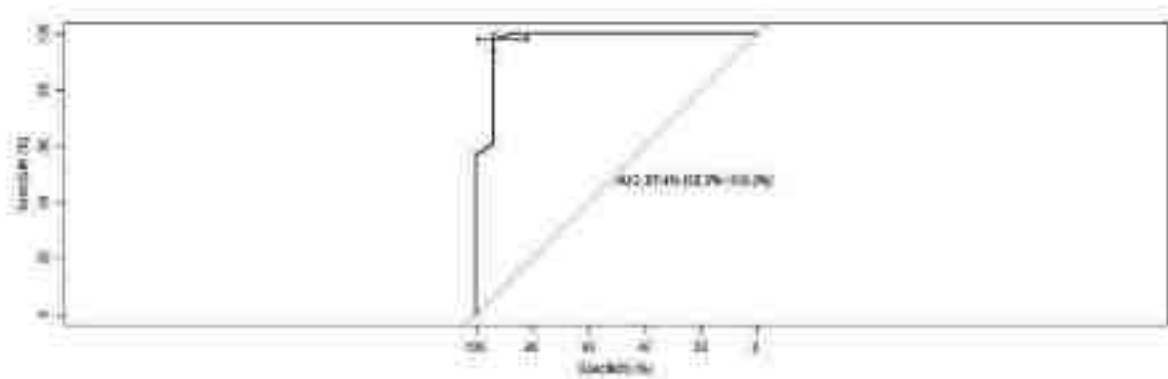
**b. Population âgée de 65 ans ou plus**

La deuxième courbe ROC a été réalisée avec les données rétrospectives de novembre 2019 à mai 2021 des patients âgés de 65 ans ou plus, soit 64 patients au total.

Elle a pu être conçue grâce à 3 seuils estimés avec des niveaux différents de sensibilité et de spécificité.

	Seuils	Sensibilité 2,5%	Sensibilité 97,5%	Sensibilité 2,5%	Spécificité 97,5%	Spécificité 2,5%	Spécificité 97,5%	Indice De Youden
<b>0,105</b>	0,10	100	100	100	68,75	87,5	100	87,50
<b>0,112</b>	0,11	94,12	98,04	100	81,25	93,75	100	91,79
<b>0,195</b>	0,20	43,1'	56,86	70,59	100	100	100	56,86

*Tableau 4 : Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 64 patients de 65 ans et plus des données rétrospectives.*



*Figure 13 : Courbe ROC pour les 64 patients âgés de 65 ans ou plus des données rétrospectives.*

Le meilleur seuil de positivité estimé dans cette sous-population est de 0,11 microgramme/L selon un indice de Youden évalué à 91 associés à une sensibilité de 100%.

*C. Association des données prospectives et rétrospectives*

Afin d'avoir un résultat le plus puissant possible, et donc le plus significatif, nous avons décidé de combiner les données des 22 patients inclus de façon prospective dans l'étude en cours de novembre 2021 à mai 2023 avec les données des 64 patients âgés de 65 ans ou plus de l'échantillon rétrospectif de novembre 2019 à mai 2021. Ces analyses statistiques ont donc été effectuées sur un total de 86 patients.

Cette troisième courbe ROC a été réalisée grâce 10 seuils différents de positivité de la protéine 100 $\beta$  à des niveaux de sensibilité et de spécificité différents.

	Sensibilité	Sensibilité	Sensibilité	Spécificité	Spécificité	Spécificité	Indice	
	2,5%	97,5%	2,5%	97,5%	97,5%	De	Youden	
<b>21,655</b>	21,66	100	100	100	42,11	57,89	73,68	57,89
<b>0,186</b>	0,19	25,49	39,22	52,94	44,74	60,53	76,32	-0,26
<b>0,105</b>	0,10	0	0	0	50	63,16	78,95	-36,84
<b>0,095</b>	0,10	0	0	0	63,16	76,32	89,47	-23,68
<b>0,085</b>	0,08	0	0	0	65,79	78,95	92,11	-21,05
<b>0,0785</b>	0,08	0	0	0	68,42	81,58	92,11	-18,42
<b>0,0735</b>	0,07	0	0	0	73,62	84,21	94,74	-15,79
<b>0,06</b>	0,06	0	0	0	76,32	86,84	97,37	-13,16
<b>0,045</b>	0,04	0	0	0	78,95	89,47	97,37	-10,53
<b>0,035</b>	0,04	0	0	0	84,21	92,11	100	-7,89

Tableau 5 : Détails des seuils utilisés pour réaliser la courbe ROC chez les 86 patients combinés des 2 recueils de données.

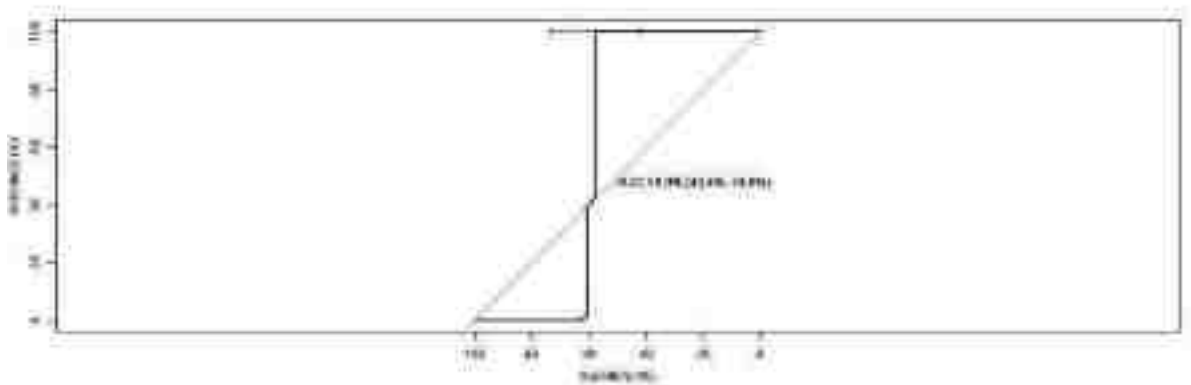


Figure 14 : Courbe ROC des 86 patients âgés de 65 ans ou plus de l'association des 2 recueils de données.

Le meilleur seuil de positivité de la protéine 100 $\beta$  estimée dans cette combinaison de population âgée de 65 ans ou plus, selon la maximisation de l'indice de Youden, est de 21,66 microgramme/L associée à une sensibilité de 100%.

# Discussion

## 1<sup>ère</sup> partie : Critère de jugement principal

Comme cité précédemment, nous n'avons pas pu établir de seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$  selon l'âge à partir de nos données de l'étude prospective en cours devant le peu de patient inclus de novembre 2021 à mai 2023 associé à l'absence de résultat positif des scanners réalisés (aucune lésion hémorragique intra cérébrale n'a été mise en évidence).

Nous avons donc réalisé des estimations de meilleur seuil de positivité possible sur plusieurs sous-populations différentes.

Nous souhaiterions développer 2 des 3 seuils réalisés.

Le premier point à détailler concerne le 2<sup>e</sup> seuil calculé, qui ne concernait que les patients âgés de 65 ans et plus des données rétrospectives. Ce seuil, évalué à 0,11microgramme/L, est associée à une sensibilité de 100% avec un indice de Youden à 91. C'est l'exemple même de ce que nous voudrions réaliser avec les données prospectives : une sensibilité et une spécificité maximisée (vérifiée grâce à l'indice de Youden) pour une valeur proche mais supérieure au seuil de positivité validée pour tous les âges. Nous espérons y parvenir d'ici la fin de l'étude avec le nombre de sujet nécessaire.

Le deuxième point concerne le 3<sup>e</sup> seuil calculé avec la combinaison des données rétrospectives des patients âgés de 65 ans et plus et des données prospectives. Celui-ci est évalué à 21,66 microgramme/L, ce qui en fait une valeur très augmentée par rapport au seuil de positivité que nous avons choisi pour l'étude qui est de 0,105 microgramme/L. Ce résultat est expliqué par

l'absence de résultats de scanner positifs chez les 22 patients de l'étude prospective. Il sera intéressant de le calculer à nouveau lorsque le nombre de sujet inclus augmentera.

Concernant le critère de jugement principal de notre étude ainsi que la caractéristique prospective de celle-ci, il n'existe pas d'autres études au niveau national ou international ayant utilisé les mêmes critères. Nous sommes donc les premiers à avoir réalisé une étude prospective sur l'adaptation du seuil à l'âge de la protéine S100 $\beta$  dans le traumatisme crânien léger.

En réalisant des recherches nous avons pu trouver des études semblables sur certains points à la nôtre.

En effet nous pouvons parler en premier lieu d'une étude réalisée au CHU de Nice (20) qui, était prospective, mais avait pour but d'évaluer l'intérêt et la performance de la protéine S100 $\beta$  dans le traumatisme crânien léger en fonction de l'âge des patients. La conclusion de leur étude était que la performance de la protéine 100 $\beta$  chez les patients âgés de plus de 75 ans avec un traumatisme crânien léger était moindre et ne devrait donc pas être intégré à l'algorithme de prise en charge car trop de résultats « faux positifs » avaient été objectivés.

Une seconde étude a également attiré notre attention ; elle a été réalisée au CHU de Clermont Ferrand où l'objectif de leur étude était d'établir de façon rétrospective un seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$  selon des tranches d'âges (18).

Trois catégories d'âges chez les patients de plus de 65 ans ont donc été décidé puis associé à un seuil différent de positivité de la protéine S100 $\beta$  :

- Seuil de positivité à 0,11 microg/l pour un âge entre 65 et 80 ans
- Seuil de positivité à 0,15 microg/l pour un âge entre 80 et 90 ans



- Seuil de positivité à 0,15 microg/l quand l'âge dépassait 90 ans

Ces seuils ont été calculés afin d'avoir la meilleure sensibilité possible. Ils ont noté également que pour la tranche d'âge entre 80 et 90 ans la spécificité était aussi élevée que la sensibilité.

L'équipe du CHU de Clermont Ferrand ayant travaillé dans cette étude avançaient plusieurs arguments pour expliquer cette augmentation du seuil physiologique de la protéine S100 $\beta$  avec l'âge dont voici les principales explications qui seraient intriqués entre elles :

- Le vieillissement neuronal serait responsable de plusieurs mécanismes qui, de façon combinée, augmenterait la réactivité des cellules astrocytaires
  - Augmentation du nombre de plaques  $\beta$  amyloïdes
  - Altération neuronale et des cellules dendritiques
  - Majoration de l'inflammation
- La barrière hémato-encéphalique serait plus perméable avec l'âge
- Il pourrait y avoir une majoration des sources extra neuronales de production de la protéine S100 $\beta$  notamment osseux avec l'ostéoporose et la destruction osseuse qui en résulte
- Une insuffisance rénale croissante avec l'âge qui diminuerait l'élimination rénale de la protéine et augmenterait donc son taux physiologique circulant.

Une dernière étude a retenu notre attention : celle-ci fut réalisé en Suède au centre hospitalier régional de Halmstad (21) et cherchait à prouver que l'intoxication alcoolique et l'âge de plus de 65 ans impactaient le seuil de positivité de la protéine 100 $\beta$ . C'était une étude prospective réalisée entre 2008 et 2012 dans les suites de la mise en place de l'algorithme de prise en charge du traumatisme crânien léger des pays Scandinaves (16)

Ils ont donc objectivé selon leur critère de jugement principal composite, une différence significative du seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$  entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans ou plus associée même à une meilleure sensibilité de la protéine avant 65 ans.

A la différence de notre étude, tous les patients inclus n'ont pas bénéficié de la réalisation d'un scanner cérébral car l'étude suivait les recommandations Scandinaves de prise en charge du traumatisme crânien léger.

## **2<sup>e</sup> partie : Difficulté d'inclusion sur le site d'Haute-pierre**

Notre travail de thèse, extrait de l'étude unicentrique prospective sur le site de Haute-pierre HUS, a été réalisée sur une durée de 1 an et demi soit la moitié de la durée totale estimée pour l'étude qui est de 3 ans (de novembre 2021 à octobre 2024).

Pour permettre une puissance de 80%, le nombre de patient calculé nécessaire était de 300.

Sur la durée de notre travail de thèse, nous n'avons pu en inclure que 22.

Ce faible nombre de patient inclus peut être expliqué par plusieurs phénomènes.

En effet, les urgences des HUS ne font pas exception et font partie intégrante de la crise sanitaire touchant toutes les urgences de France à tous les niveaux.

Notre population étudiée est plutôt une population âgée (pour rappel, nous n'incluons que des patients de plus de 65 ans ; moyenne d'âge de nos patients inclus : 82 ans) qui a donc plus de risque d'être en perte d'autonomie et nécessitant un transport par un vecteur aux urgences.

Pour obtenir ce transport, un appel au centre de réception et de régulation des appels (CRRA) est donc nécessaire. Le CRRA 67, en adéquation avec tous les CRAA du territoire français, a noté une augmentation du nombre de ses appels journaliers sur les dernières années provoquant une majoration du temps de mise en attente avant de pouvoir communiquer avec le médecin urgentiste régulateur.

Dans un second temps, si un transport par un vecteur de type ambulance privé ou moyen du SDIS est décidé par le médecin régulateur, nous notons également une majoration du temps d'attente pour que le patient puisse obtenir le vecteur faisant donc retarder l'arrivée du patient au service d'accueil des urgences.

Et enfin, selon le jour de consultation et l'heure d'arrivée du patient aux urgences, la durée d'attente de prise en charge par l'infirmière d'accueil et d'orientation (IOA) peut varier grandement de même que la durée d'attente avant d'être examiné par un médecin (malgré le triage effectué par l'IOA selon l'échelle de tri sélectionnée spécifiquement par chaque SAU).

Ce travail nécessitait que le patient soit inclus avec prélèvement sanguin afin de doser la protéine S100 $\beta$  dans les 3 heures après le traumatisme crânien léger.

Avec tous ces temps d'attente majorés à tous les niveaux de prise en charge du patient, le délai de 3 heures est souvent dépassé, rendant donc impossible d'inclure les patients dans l'étude.

### **3<sup>e</sup> partie : Délai d'inclusion**

Dans notre étude, le délai de dosage de la protéine S100 $\beta$  après le traumatisme crânien est de 3 heures maximum.

Ce délai est en adéquation avec les propriétés physiopathologiques de la protéine. En effet sa demi-vie a été évaluée à 30 min, avec un pic plasmatique atteint dans les 3 heures (10,11,12,13). Ce délai a été validé dans les nouvelles RFE du traumatisme crânien léger de 2022. (2)

Mais d'autres études biologiques réalisées plus récemment mettent en évidence que son taux plasmatique diminuerait régulièrement dans les 6 à 48 heures suivants le traumatisme (14). Ces nouvelles études remettent donc en question le délai de 3 heures choisi dans notre étude.

D'autres études, cette fois ci cliniques, réalisées au niveau national et/ou international ont utilisé un délai de 6 heures maximum après le traumatisme crânien pour réaliser le dosage de la protéine S100 $\beta$  (22)(23)(24).

Toutes ces études mettent en évidence des résultats similaires avec une sensibilité ainsi qu'une valeur prédictive négative de la protéine S100 $\beta$  aussi performant que pour un dosage réalisé dans les 3 heures.

Nous pouvons détailler, au niveau national, l'étude PETECHIA réalisée au CHU de Montpellier (13) de l'année 2019 à l'année 2022 qui incluait dans les 6 heures du traumatisme crânien léger des patients majeurs sous anti agrégant plaquettaire. La sensibilité et la valeur prédictive négative de la protéine S100 $\beta$  avec un seuil de positivité établi à 0,105 microgramme/L était de 100% jusqu'à 3 heures après le traumatisme. Ces valeurs diminuaient à 75% pour la sensibilité et 91% pour la valeur prédictive négative pour les dosages réalisés entre 3 heures et 6 heures du traumatisme. Ils ont donc réalisé des analyses secondaires à type de courbe ROC pour établir

un seuil de positivité adapté au délai du traumatisme. Jusqu'à 3 heures après le traumatisme, le seuil a été élevé à 0,133 microgramme/L et entre 3 heures et 6 heures du traumatisme, celui-ci est abaissé à 0,093microgramme/L permettant de retrouver une sensibilité et une valeur prédictive négative à 100%.

Une deuxième étude semble également intéressante à détailler ici et cette fois ci sur le plan international. Celle-ci était réalisé de façon prospective dans 2 centres d'urgence situés en Nouvelle Zélande (25) et incluait des patients en 2 groupes distincts : soit le dosage de la protéine S100 $\beta$  était réalisé dans les 6 heures du traumatisme crânien soit dans les 24 heures.

Pour le premier groupe, la sensibilité du seuil de positivité de la protéine 100 $\beta$  retrouvée était de 93,8% associée à une valeur prédictive négative à 97,3%

Pour le second groupe, la sensibilité était de 82,9% associée à une valeur prédictive négative de 94,3%.

Les résultats de ces études sont en adéquation avec la possibilité de majorer le délai de dosage maximum de la protéine S100 $\beta$  après un traumatisme crânien léger en gardant les mêmes excellentes performances diagnostiques de celle-ci.

Cette augmentation du délai de dosage pourrait faire partie des solutions pour pallier la difficulté d'inclusion de notre étude.

## **Quatrième partie : Traitement par anti-coagulant**

Dans notre étude nous avons fait le choix d'exclure les patients sous anti thrombotiques en faisant une exception pour les patients traités par mono-anti-agrégation plaquettaire (Acide Acétylsalicylique, Clopidogrel...).

Cette décision a été prise en adéquation avec les RFE du traumatisme crânien léger de 2022 (2) qui ne retient plus la mono anti-agrégation plaquettaire comme facteur de risque de complication contrairement à la double anti-agrégation plaquettaire ou aux traitements anti coagulants sans faire de distinction entre les anti-coagulant oraux directs ou les anti-vitamines K. Si le traitement de fond du patient comprend une de ces thérapeutiques, son traumatisme crânien léger est classé en risque élevé confirmant la réalisation d'un scanner cérébral sans injection sans délai d'attente obligatoire et contre indiquant donc le dosage de la protéine 100 $\beta$ .

Deux études réalisées au niveau national dans les 5 dernières années remettent en question cette affirmation.

La première nommée ISCAT, réalisée au CHU de Rennes (26), incluait de façon prospective tous les patients victime d'un traumatisme crânien léger sous traitement anti thrombotique (comprenant la mono anti-agrégation plaquettaire, la bi anti-agrégation ou les anticoagulant (oraux directs comme anti-vitamine K) et utilisaient même un délai de dosage de la protéine 100 $\beta$  de 6 heures après le traumatisme. Ils réalisaient le dosage de la protéine ainsi qu'un scanner cérébral sans injection à tous leurs patients inclus permettant ainsi d'aboutir au calcul des performances diagnostics de la protéine S100 $\beta$  dans le traumatisme crânien léger pour des patients sous anti thrombotiques. La sensibilité trouvée était de 100% de même que la valeur prédictive négative ne différait donc pas de celles trouvées chez les patients sans thérapeutique anti thrombotique.

La deuxième étude prend lieu au CHU de Nantes (27) et incluaient également de manière prospective tous les patients victimes d'un traumatisme crânien léger sous anti thrombotique (comprenant aussi la mono et/ou bi anti-agrégation plaquettaire ainsi que les anticoagulant (oraux directs et/ou anti-vitamine K). De même que l'étude ISTCAT (26), tous les patients inclus bénéficiaient d'un dosage de la protéine S100 $\beta$  ainsi que de la réalisation d'un scanner cérébral permettant le calcul d'une sensibilité à 100% ainsi qu'une valeur prédictive négative à 100%.

L'inclusion de tous les patients sous anti thrombotiques, quelques soit la molécule ou l'association de molécule, permettraient également de pallier les difficultés d'inclusion de notre étude en cours sans pour autant diminuer notre performance diagnostic.

## **Cinquième partie : Limites et force de notre étude**

Comme déjà décrit ci-dessus, notre étude est la première ayant pour objectif unique d'établir un seuil de positivité selon l'âge de la protéine S100 $\beta$  et ce de façon prospective.

Une des forces de notre étude est également de suivre les nouvelles RFE du traumatisme crânien léger de 2022.

Les différents items du questionnaire remplis par le clinicien lors de l'inclusion du patient dans l'étude permettaient de dépister et de prendre en compte les éventuels autres causes d'élévation du seuil de la protéine S100 $\beta$ .

Tous les patients inclus ont pu bénéficier du dosage de la protéine ainsi que de la réalisation d'un scanner cérébral.

Notre étude présente également ses limites.

La plus importante est que notre étude est monocentrique. Cette caractéristique crée un biais de représentation, nous empêchant d'extrapoler les résultats sur une plus grande échelle.

La difficulté d'inclusion dans notre étude fait également partie des limites. Si le nombre nécessaire de patient que nous avons calculé n'est pas atteint, notre étude manquera de puissance et ses résultats ne pourront pas être extrapolables.



## CONCLUSION

Le traumatisme crânien léger est un réel sujet de préoccupation de santé publique concernant la médecine d'urgence, mobilisant tous les acteurs de cette spécialité et à tous niveaux (en débutant par le centre de réception et de régulation des appels pour finir au service d'accueil des urgences).

Ce motif de consultation très fréquent participe à l'engorgement des urgences avec une durée de séjour qui peut être importante et qui présente également un surcoût économique par le nombre de passage par jour en service d'accueil des urgences mais aussi la réalisation d'examens complémentaires.

La protéine S100B, validée depuis 2022 dans les RFE de la SFMU, permet donc la réduction de ces coûts en diminuant le nombre de scanner réalisé (évalué à environ un tiers des patients venant pour le motif de traumatisme crânien léger) ainsi que la durée de passage des patients aux urgences.

Au préalable, nous avons pu observer avec les données rétrospectives collectées de l'année 2019 à l'année 2021 sur le site d'Hautepierre des HUS, une corrélation entre l'âge des patients et le nombre de faux positifs de dosage de la protéine S100 $\beta$ .

Notre travail, extrait de cette étude, permet donc d'avoir un aperçu de ses résultats finaux.

Ces résultats préliminaires présentés ici, correspondant à la moitié de la durée totale de l'étude soit 1 an et demi, manquent pour l'instant de puissance aux vues du nombre limité de patients

ayant pu être inclus dans la première partie de l'étude. Ils ne nous permettant pas pour l'instant une interprétation significative. Il faudra donc attendre la fin de l'étude soit la fin de l'année 2024 pour avoir un résultat significatif de seuil de positivité de la protéine S100 $\beta$

Notre travail ouvre également la voie pour que d'autres soient réalisées, notamment multi centrique, concernant le délai de dosage de la protéine S100 $\beta$  majoré et sur sa pertinence plus spécifiquement chez les patients âgés sous traitement anti coagulant comme les anti coagulants oraux directs.

Vu  
Strasbourg, le 8 septembre 2023  
Le président du jury de thèse

Professeur BILBAULT



Vu et approuvé  
Strasbourg, le 14 SEP, 2023  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean BILBAULT



# BIBLIOGRAPHIE

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* déc 2017;16(12):987-1048.
  
2. SFMU/ SFAR. Recommandations de pratiques professionnels du traumatisme crânien léger. Paris : SFMU ; 2022
  
3. Andelic N, Anke A, Skandsen T, Sigurdardottir S, Sandhaug M, Ader T, et al. Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study. *Neuroepidemiology.* 2012;38(4):259-67.
  
4. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* janv 2013;12(1):53-64.
  
5. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, 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.* févr 2004;(43 Suppl):28-60.
  
6. Santé Publique France. Épidémiologie des traumatismes crâniens en France et dans les pays occidentaux : Synthèse bibliographique, avril 2016 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-des-traumatismes-craniens-en-france-et-dans-les-pays-occidentaux-synthese-bibliographique-avril-2016>. Consulté le 18 mars 2023
  
7. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for

computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 13 juill 2000;343(2):100-5.

8. National Clinical Guideline Centre (UK). *Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
9. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA.* 28 sept 2005;294(12):1511-8.
10. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.* janv 2013;13(1):24-57.
11. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995;37(4):417-29.
12. Grandpierre RG, Bobbia X, Coussaye JE de L, Claret PG. Intérêt clinique des concentrations sériques de la protéine S100 $\beta$  dans l'évaluation des patients traumatisés crâniens. *Ann Fr Médecine D'urgence.* 1 juin 2018;8(3):172-7.
13. Lahmar A. *PETECHIA: intérêt de la protéine s100b dans les traumatismes crâniens légers des patients sous antiagrégants plaquettaires.* Thèse de médecine. Université de MONTPELLIER ; 2020, 54 p.
14. Benabdesselam O, Ziani S, Beaudeau JL. La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës. *Spectra biologie* N°158. Avril 2007.
15. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici M. Protein S-100B - A prognostic marker for cerebral damage. *Curr Med Chem.* 1 févr

2006;13:3053-60.

16. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med.* 25 févr 2013;11(1):50.
  
17. Beydon L. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave. *Ann Fr Anesth Réanimation.* juill 2005;24(7):713-4.
  
18. Bouillon-Minois JB, Oris C, Kahouadji S, Durif J, Pereira B, Schmidt J et al. URGENCES ; 2-3-4 juin 2021; Paris ; Performance de la protéine S100b dans la prise en charge des patients de plus de 65 ans victimes d'un traumatisme crânien léger à risque de complication ; 2021
  
19. France Mutuelle - Le savez-vous ? Il fait beau, attention aux coups de soleil [En ligne]. Disponible sur : <https://www.francemutuelle.fr/particuliers/conseil-sante/le-savez-vous-il-fait-beau-attention-aux-coups-de-soleil/>. Consulté le 18 mars 2023.
  
20. Bourrier A, Simonneau S, Ponset P, Levraut J. Faible intérêt du dosage de la protéine S100B dans la prise en charge des traumatismes crâniens légers chez les patients âgés. SFMU 2015 [En ligne]. [https://www.sfm.org/upload/70\\_formation/02\\_formation/02\\_congres/Urgences/urgences2015/donnees/communications/resume/resume\\_39.htm](https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2015/donnees/communications/resume/resume_39.htm). Consulté le 15 juin 2023.
  
21. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 6 juill 2013;21(1):52.

22. Morochovic R, Rác O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, et al. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* oct 2009;16(10):1112-7.
23. Kotlyar S, Larkin GL, Moore CL, D'Onofrio G. S100b immunoassay: an assessment of diagnostic utility in minor head trauma. *J Emerg Med.* sept 2011;41(3):285-93.
24. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA, Vilches-Arenas A, Sánchez-Linares P, et al. Accuracy of the S100 $\beta$  protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012;26(1):76-82.
25. Rogan A, Sik A, Dickinson E, Patel V, Peckler B, McQuade D, et al. Diagnostic performance of S100B as a rule-out test for intracranial pathology in head-injured patients presenting to the emergency department who meet NICE Head Injury Guideline criteria for CT-head scan. *Emerg Med J.* mars 2023;40(3):159-66.
26. Quilcaille X, Lucas R, Soulat L, Peschanski N. Intérêt de la protéine S100 $\beta$  dans la stratégie de prise en charge des traumatismes crâniens légers sous antithrombotiques. *URGENCES 2022 ; 8-9-10 juin 2022 ; Paris.*
27. Poislane PA, Le Bastard Q, Nave S, Arnaudet I, David A. Place de la protéine S100B chez le traumatisé crânien avec trouble de l'hémostase pharmaco induit aux urgences. *URGENCES 2023 ; 7-8-9 juin 2023 ; Paris.*



## DECLARATION SUR L'HONNEUR

Nom : PEROZ

Prénom : Coralie

Ayant été informée qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisée que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informée qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

Signature originale :

A ENSISHEIM, Le 5 septembre 2023

---

## Résumé :

*Introduction* : Le traumatisme crânien léger est un réel problème de santé publique du fait de sa fréquence de motif de consultation aux urgences associée la nécessité de réalisation d'examen complémentaires. Le dosage de la protéine S100B avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de quasiment 100% semble être une solution pour limiter les coûts ainsi que la durée de passage aux urgences. Une étude ultérieure multicentrique dont un centre était les Hôpitaux Universitaires Strasbourg, nommée PROMETHEE, avait des résultats en inadéquation par rapport aux autres centres de l'étude avec un pourcentage de faux positif plus importants. La population étudiée avait une moyenne et une médiane d'âge plus élevée. Une nouvelle étude mono centrique prospective a donc débuté depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2021 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg avec pour objectif d'adapter à l'âge le seuil de la protéine S100B. Notre travail de thèse est extrait de cette étude.

*Matériel et Méthodes* : C'est une étude mono centrique prospective d'une durée de 3 ans (du 1<sup>er</sup> novembre 2021 au 31 octobre 2024) avec un nombre minimum nécessaire de patients évalué à 300. Les patients inclus devaient présenter un traumatisme crânien léger à risque de complications (amnésie rétrograde, perte de connaissance, amnésie des faits, Glasgow inférieur à 15 à 2 heures du traumatisme) et devaient avoir 65 ans ou plus. Notre travail de thèse a été réalisée jusqu'à la moitié de la durée totale de l'étude soit 1 an et demi (jusqu'au 31 mai 2023) mais cela n'a pas permis d'avoir un nombre nécessaire de patient pour avoir des résultats assez puissants, nous avons donc inclus également des données rétrospectives de patients de 2019 à 2021.

*Résultats* : 22 patients ont été inclus dans l'étude prospective et 102 pour les données rétrospectives. Trois courbes ROC ont pu être réalisées grâce à ses 2 populations de patients. Concernant la population de données rétrospectives comprenant les 102 patients, le meilleur seuil calculé était de 0,62 microgramme/L. Concernant la sous population des patients âgés de 65 ans et plus des données rétrospectives (64 patients), le meilleur seuil objectif était de 0,11 microgramme/L avec une sensibilité à 100%. Une combinaison des 22 patients des données prospectives et des 64 patients des données rétrospectives a permis de mettre en évidence un meilleur seuil à 21 microgramme/L.

*Conclusion* : Les premiers résultats ne sont pas significatifs devant le manque de patients inclus. Il faudra donc attendre la fin de l'étude pour nous permettre d'avoir des résultats plus puissants.

---

Rubrique du classement : Médecine d'urgence

---

Mots clés : Traumatisme crânien léger ; Protéine S100 $\beta$  ; Patient âgé ; Prospective ; Adaptation ; Seuil de positivité ; Hôpitaux universitaires de Strasbourg

---

Président : Pr BILBAULT Pascal

Assesseurs : Pr CEBULA Hélène ; Dr QUOIRIN Etienne (PH) ; Dr LE BORGNE Pierrick (PH) ; Dr GLADY Ludovic (PH)

---

Adresse de l'auteur : 35 rue de la gare ; ENSISHEIM 68190