

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2020

N° 2020-78

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Antonin, LORET

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2020

Performances diagnostiques de la protéine S100B intégrée à la règle de décision clinique du PECARN dans la prise en charge du traumatisme crânien léger de l'enfant

Président : Madame la Professeure Christèle GRAS-LE GUEN
Directeur de la thèse : Docteur Fleur LORTON

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Vous qui me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de Thèse le docteur Fleur LORTON

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce beau travail de thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta disponibilité, pour ton soutien et pour tes encouragements pendant cette année. Je n'aurai pas pu rêver mieux.

A monsieur le professeur Didier MASSON

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail, qui je l'espère, répondra à vos attentes. Je vous prie de croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A madame le docteur Elise LAUNAY

Je vous remercie d'avoir accepté de composer ce jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Sylvie LIEGRE,

Merci pour ces 6 mois de stage. J'ai énormément appris avec toi, et j'ai beaucoup apprécié nos moments détentes au restaurant et à la piscine.

Aux distouvers,

Merci pour tous ces moments passés ensemble pendant nos études de médecine.

Au deux en un,

Merci pour tous ces moments magiques depuis qu'on se connaît, j'espère qu'on continuera encore longtemps à faire nos week-ends retrouvailles. Déjà hâte d'être au prochain

Aux sept nains et blanche neige,

Mes plus anciens amis, je vous remercie d'être toujours là. J'ai hâte de fêter le mariage de Ludo prochainement.

Aux internes de Châteaubriant,

Mes tout premiers amis d'internat, ce n'est pas rien quand même. Encore pleins de choses à partager ensemble j'espère.

Aux internes des urgences pédiatriques,

Merci à tous pour votre bonne humeur permanente (à part Louis évidemment), pour cette ambiance au top pendant ces 6 mois

A Astrid,

Merci pour ton soutien, pour ces journées passées ensemble à bosser au CHU. Tu as été d'une grande motivation et d'une grande aide pendant toute la thèse et pendant toutes nos révisions d'externat aussi

A Rémi,

Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide, je pense que tu sais de quoi je parle

A Robin,

Mon grand frère préféré, futur papa, je suis fier d'être bientôt tonton. Depuis le temps que j'attendais ça (je suis sûr que ce sera un garçon).

A Marion,

Je n'aurai pas pu rêver mieux comme belle-sœur, je n'ai rien à ajouter de plus

A Papa et Maman,

Je vous remercie d'avoir été toujours présent pour moi. Ces 10 dernières années ont été pleines de rebondissements, merci d'avoir rendu les choses aussi faciles pour moi. Avec tout mon amour.

A mes grands-parents Léon et Jeannine,

Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble.

A Johan,

Merci pour ton soutien absolument inébranlable cette année. Tu as réussi à me changer les idées quand j'en avais besoin et à me motiver quand il le fallait. Merci aussi d'avoir pris le temps de corriger ma thèse. De belles choses nous attendent encore.

TABLES DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	6
2. POPULATION ET MÉTHODES	10
2.1. Design et objectif de l'étude	10
2.2. Population de l'étude	10
2.3. Sources de données	11
2.4. Prise en charge des enfants avec un traumatisme crânien léger	12
2.5. Critères de jugement	13
2.6. Analyses statistiques	14
2.7. Aspects réglementaires et éthiques	15
3. RÉSULTATS	16
3.1. Description de la population	16
3.2. Mesures de la S100B	17
3.3. Performances diagnostiques de la règle du PECARN modifiée	18
4. DISCUSSION	21
5. CONCLUSION	24
6. BIBLIOGRAPHIE	25
ANNEXE 1 : CRF DE L'ETUDE	27
ANNEXE 2 : NOTES D'INFORMATIONS	30

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CDC : *Centers for Disease Control*

CPP : comité de protection des personnes

CRF : *Case Report Form* (cahier d'observation)

EIQ : écart interquartile

GCS : *Glasgow Coma Scale* (Score de Glasgow)

IC : intervalle de confiance

LIC : lésion intracrânienne

LICcs : lésion intracrânienne cliniquement sévère

PECARN : *Pediatric Emergency Care Applied Research Network*

RAD : retour à domicile

RDC : règle de décision clinique

RVN : rapport de vraisemblance négatif

RVP : rapport de vraisemblance positif

TC : traumatisme crânien

TCL : traumatisme crânien léger

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

1. INTRODUCTION

Le traumatisme crânien (TC) est une cause très fréquente de consultation aux urgences pédiatriques. Aux États-Unis, l'incidence annuelle des admissions aux urgences pour les enfants de moins de 15 ans est évaluée à 2 349 pour 100 000 enfants, dont 174 hospitalisations et 11 décès pour 100 000 enfants chaque année (1). La prise en charge des traumatismes crâniens légers (TCL), définis par un score de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) supérieur ou égal à 13 et représentant plus de 90 % des TC chez l'enfant (2), reste à ce jour complexe. Les complications graves liées à un TCL sont rares : 10% des enfants présentent une lésion intra-crânienne (LIC) visible au scanner et moins de 1% une lésion intra-crânienne cliniquement sévère (LICcs) nécessitant une intervention neurochirurgicale (2). Le scanner cérébral qui est l'examen de référence pour le diagnostic de LIC (3) ne peut être réalisé systématiquement chez ces enfants, sous peine de les exposer inutilement à des radiations ionisantes. En effet, le scanner cérébral peut augmenter le risque de développer des tumeurs cérébrales et des leucémies radio-induites (4,5), risque étant d'autant plus important que l'enfant est jeune. Miglioretti (4) et Pearce (5) ont estimé ce risque à 1 cas de tumeur cérébrale et 1,9 cas de leucémie aiguë pour 10 000 enfants de moins de 10 ans dans les 10 ans suivant un scanner cérébral. De plus, il s'agit d'un examen coûteux et une sur-prescription risquerait d'augmenter les délais de passage dans les services d'urgences déjà saturés.

Afin de guider le clinicien dans sa prise en charge et réserver l'indication du scanner cérébral aux enfants les plus à risque de LICcs, les recommandations émises par la Société Française de Médecine d'Urgence en 2012 (6), la Société Française de Pédiatrie (7) et le *Centers for Disease Control* (CDC) aux États-Unis (3) préconisent l'utilisation d'une règle de décision clinique (RDC) validée, et notamment celle publiée en 2009 par le *Pediatric Emergency Care Applied Research Network* (PECARN) (8). Cette RDC basée sur une étude prospective menée aux États-Unis chez 42 412 enfants avec un TCL et un GCS \geq 14 avait pour objectif d'identifier les enfants à très faible risque de LICcs pour lesquels le recours au scanner n'était pas indiqué (**Figure 1**).

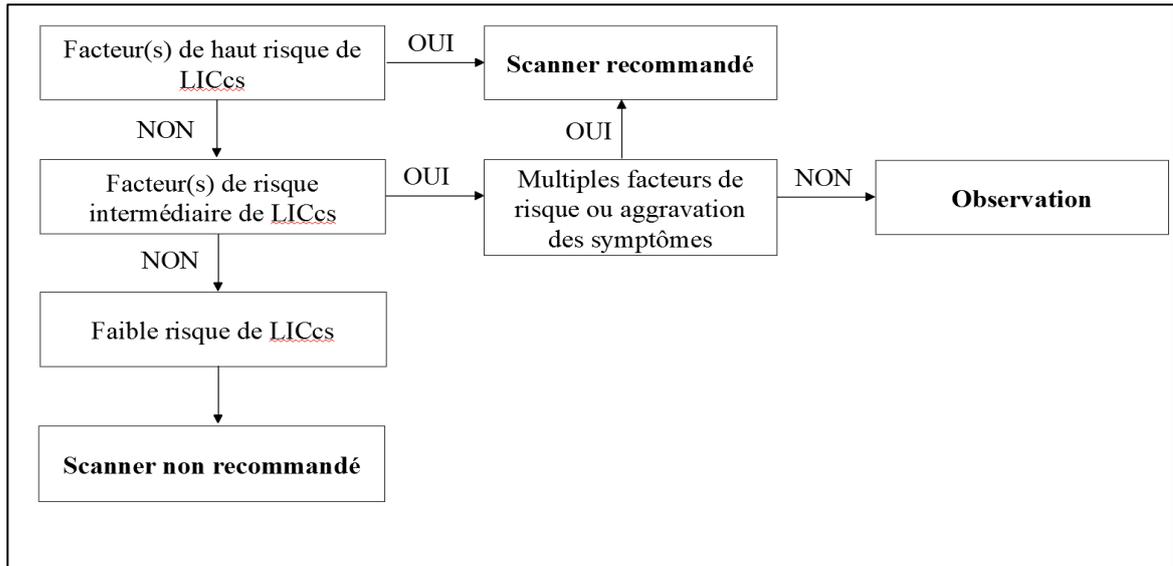


Figure 1 : RDC du PECARN chez les enfants présentant un TCL.

Cette RDC présentait une sensibilité pour le diagnostic de LICCs à 100% (intervalle de confiance (IC) 95% : 86,3-100%) chez les enfants de moins de 2 ans et 96,8% (IC 95% : 89-99,6%) chez les plus de 2 ans. La valeur prédictive négative (VPN) était de 100% (IC 95% : 99,7-100,0%) pour les moins de 2 ans et de 99,95% (IC 95% : 99,81-99,99%) pour les plus de 2 ans. Cependant, le nombre de scanners cérébraux rapporté avec l'utilisation de cette RDC restait important pouvant aller jusqu'à 35% des enfants avec un TCL (9,10). Il semble donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies afin de diminuer le nombre de scanners cérébraux réalisés tout en gardant une bonne sensibilité pour le diagnostic de LICCs.

L'utilisation de biomarqueurs pourrait apporter une aide intéressante pour répondre à cette problématique. Parmi eux, la protéine S100B semble être un biomarqueur prometteur avec de nombreuses études réalisées ces dernières années. La protéine S100B tient son nom de sa solubilité dans une solution saturée à 100% de sulfate d'ammonium. Sa propriété principale est de fixer le calcium. Elle est sécrétée principalement par les cellules du système nerveux central, notamment les astrocytes et les cellules de Schwann (11). Sa concentration sérique augmente en cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique. La S100B est également présente dans une moindre mesure dans les chondrocytes, les adipocytes, les cellules musculaires ou encore les cellules cardiaques. Une méta-

analyse récente (12) portant sur 22 études dont 4 incluant des enfants et adolescents de moins de 18 ans avec un TCL a montré que la concentration sérique de la S100B était significativement associée à la présence de LIC au scanner. Chez l'adulte, les recommandations scandinaves publiées en 2013 préconisent son utilisation en cas de TCL associé à des vomissements répétés ou une perte de connaissance (13).

Chez l'enfant, plusieurs études ont également montré une association entre la concentration sérique de S100B et la présence de LIC au scanner. Dans l'étude de Bechtel (14) réalisée chez 152 enfants et adolescents de moins de 18 ans ayant eu un scanner cérébral suite à un TC toute gravité confondue, les taux sanguins de S100B étaient significativement plus élevés chez les enfants avec une LIC comparés à ceux chez les enfants sans LIC : 212,9 ng/L vs 84,4 ng/L ($p= 0,01$). En 2018, une méta-analyse (15) prenant en compte 8 études pédiatriques avec un total de 601 enfants retrouvait une sensibilité de 100% (IC 95% : 98-100%) de la S100B pour le diagnostic de LIC et une spécificité à 34% (IC 95% : 30-38%) (15). Toutefois, du fait de sa faible spécificité, un dosage de la S100B systématique chez tout enfant avec un TCL pourrait être à l'origine d'une sur-prescription de scanners cérébraux finalement inutiles. Il semble donc important de préciser les indications de réalisation du dosage de cette protéine en utilisant des informations issues de l'interrogatoire et de l'examen clinique de l'enfant. Ainsi, plusieurs auteurs ont proposé que le dosage de la S100B soit intégré à la RDC du PECARN (16,17). Une étude pilote menée au CHU de Nantes de 2012 à 2014 (16) chez 109 enfants avec un TCL a évalué les performances diagnostiques d'une RDC du PECARN modifiée intégrant le dosage de la S100B. La sensibilité retrouvée pour le diagnostic de LICs était de 100 % (IC 95% : 66,2-100%), la spécificité de 32 % (IC 95% : 23-42,1%) et il était attendu une diminution du nombre de scanners cérébraux d'environ 30%. Cependant, la généralisation de ces résultats était limitée par le caractère monocentrique de l'étude, le fait que seuls les enfants ayant eu un scanner cérébral étaient inclus, et le faible nombre d'enfants inclus.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques de la RDC du PECARN modifiée avec le dosage de la S100B chez des enfants avec un TCL par une étude prospective et multicentrique.

2. POPULATION ET MÉTHODES

2.1. Design et objectif de l'étude

Une étude en soins courants, multicentrique, prospective et non contrôlée a été menée entre décembre 2015 et août 2018 dans les CHU de Rennes, Caen et Nantes. Il s'agissait d'une étude ancillaire à une étude de validation externe de la RDC du PECARN seule (Numéro Clinical Trials : NCT02357186). L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les performances diagnostiques de la RDC du PECARN modifiée intégrant la protéine S100B (**Figure 2**) pour la prise en charge des enfants avec un TCL.

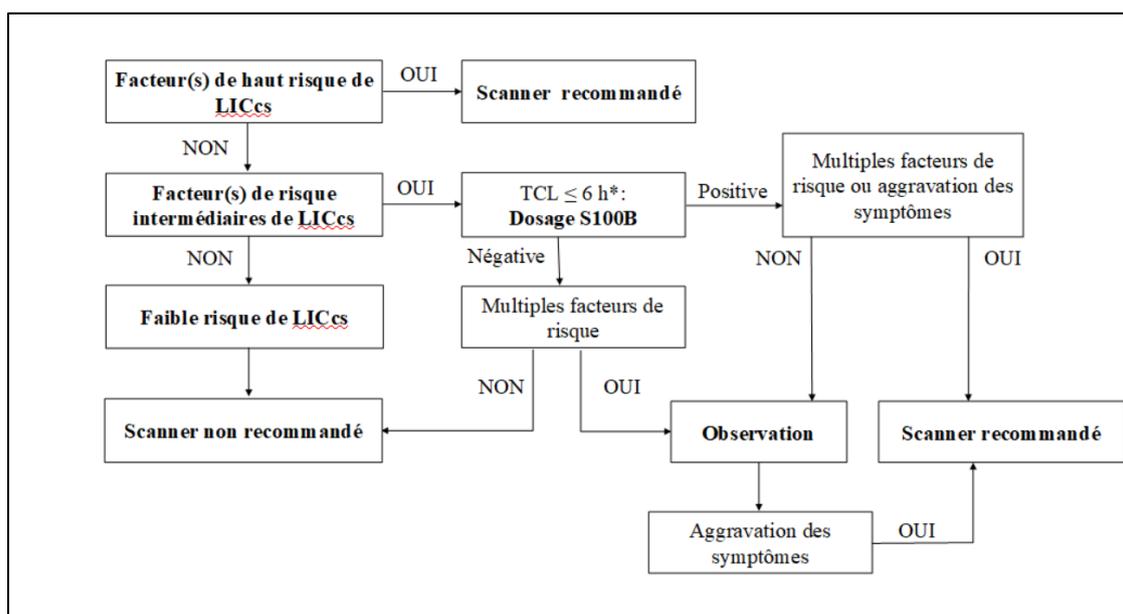


Figure 2 : RDC du PECARN modifiée avec intégration de la S100B chez les enfants présentant un TCL.
* : Si l'enfant était vu après 6h suivant le TC et chez les enfants de plus de 4 mois, la prise en charge se faisait selon le PECARN

2.2. Population de l'étude

Les **critères d'inclusion** étaient :

- Enfant de moins de 16 ans admis dans un service d'urgences pour TCL (score de Glasgow ≥ 14) dans les 24 heures précédentes ;

- Patient affilié à un régime de sécurité sociale ;
- Enfant ayant accepté de participer à l'étude (si âge > 6 ans) ;
- Parents du patient ayant accepté la participation de leur enfant à l'étude (au moins un des deux parents si un seul parent présent lors de la présentation de l'étude).

Les **critères de non-inclusion** étaient :

- Enfant ayant des troubles de la coagulation ;
- Présence de dérivation ventriculaire ;
- Patient asymptomatique (en dehors d'une dermabrasion du cuir chevelu) suite à une chute de sa hauteur ou à un choc contre un objet en marchant ou en courant ;
- Traumatisme pénétrant ;
- Tumeur cérébrale connue ;
- Troubles neurologiques antérieurs connus ;
- Évaluation scannographique dans un autre centre hospitalier avant examen aux urgences ;
- Enfant sous tutelle.

2.3. Sources de données

Le praticien examinant l'enfant aux urgences pédiatriques recueillait les différentes données qu'il reportait ensuite sur un cahier d'observation (*Case Report Form*, CRF) (**Annexe 1**). Ces données portaient (i) sur les circonstances du traumatisme crânien ; (ii) sur l'âge et les antécédents de l'enfant ; (iii) sur les symptômes présentés (perte de connaissance et durée, vomissements, céphalées et leur intensité ; comportement anormal de l'enfant selon les parents) ; (iv) sur les données de l'examen clinique et notamment la recherche des facteurs de risque de LICCs identifiés dans la règle du PECARN ; (v) sur les résultats du dosage de la protéine S100B et du scanner cérébral lorsqu'ils étaient réalisés ; (vi) et sur la prise en charge réalisée.

Afin de s'assurer de l'absence de complication liée au TC survenue après la prise en charge initiale et le retour à domicile, les parents des enfants inclus étaient contactés 2 à 3 semaines après la

consultation aux urgences par téléphone. Si les parents étaient injoignables après plusieurs tentatives, une recherche systématique d'un nouveau passage aux urgences pédiatriques, d'une hospitalisation dans un service de réanimation pédiatrique, dans un service de neurochirurgie pédiatrique ou de la survenue du décès était réalisée en consultant les dossiers informatiques de l'hôpital d'origine.

2.4. Prise en charge des enfants avec un traumatisme crânien léger

En fonction des circonstances du TC, de l'âge de l'enfant, de ses symptômes et des éléments retrouvés lors de son examen clinique, le praticien classait l'enfant selon son risque de LICCs : haut risque, risque intermédiaire ou très faible risque basé sur différents facteurs de risque. Ces facteurs de risque de LICCs identifiées dans la RDC du PECARN (**Figure 1**) étaient (8) :

- Haut risque : GCS = 14 ou autres signes d'altération de conscience (agitation, lenteur du discours, questions répétitives, somnolence) ou signes cliniques d'embarras pour les enfants de moins de 2 ans ou signes cliniques d'une fracture de la base du crâne pour les enfants de 2 ans et plus ;
- Risque intermédiaire : pour les enfants de moins de 2 ans, hématome du scalp non frontal, perte de connaissance ≥ 5 secondes, mécanisme lésionnel sévère ou comportement anormal selon les parents ; pour les enfants de 2 ans ou plus, notion de perte de conscience immédiate, vomissement(s), mécanisme lésionnel sévère ou céphalées importantes. Les mécanismes lésionnels sévères étaient définis comme les accidents de la voie publique automobile si passager éjecté du véhicule ou si décès d'un autre passager ou si tonneau ou si victime piéton ou cycliste non casquée ; par les chutes de plus de 2 mètres pour les enfants de plus de 2 ans et 0,8 mètre pour ceux de moins de 2 ans ; ou par les TC par objet à forte cinétique ;
- Très faible risque : absence de tous facteurs prédictifs de LICCs.

Pour les enfants à haut risque, la réalisation d'un scanner était recommandée d'emblée (**Figure 2**).

Pour les enfants à risque intermédiaire âgés de 4 mois et plus et pour lesquels le TCL était inférieur à

6 heures, un dosage de la S100B était effectué. Néanmoins, les nourrissons de moins de 4 mois ne faisaient pas l'objet de ce dosage faute de valeur de référence fiable, et les dosages après 6 heures n'étaient pas réalisés car les études menées auparavant n'ont montré un intérêt que dans les 6 heures suivant le TC. Pour les enfants à risque intermédiaire, la prise en charge recommandée était un scanner s'il y avait plusieurs facteurs de risque et une valeur de S100B positive, ou lorsque les symptômes s'aggravaient lors de la surveillance. Une surveillance hospitalière était recommandée s'il y avait plusieurs facteurs de risque et une valeur de S100B négative, ou s'il y avait un facteur de risque unique avec une valeur de S100B positive. Un retour à domicile avec des consignes de surveillance remises par écrit et expliquées oralement aux parents était recommandé en cas de facteur de risque unique avec une valeur de S100B négative. La prise en charge recommandée pour les enfants à risque intermédiaire âgés de moins de 4 mois ou avec un TC de plus de 6 heures ainsi que les enfants à très faible risque de LICCs était identique à celle recommandée par la règle du PECARN seule (**Figure 1**).

2.5. Critères de jugement

Les critères de jugement étaient la mesure de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive (VPP) et de la valeur prédictive négative de la RDC modifiée avec la S100B pour le diagnostic de LICCs. Une LICCs était définie par :

- la survenue du décès secondaire aux lésions cérébrales ;
- et/ou la réalisation d'une intervention neurochirurgicale (monitorage de la pression intracrânienne ; réduction chirurgicale d'une embarrure ; ventriculostomie ; évacuation d'un hématome ; lobectomie ; débridement ; parage/fermeture dural) ;
- et/ou une intubation > 24 heures secondaire aux LIC ;
- et/ou une hospitalisation supérieure ou égale à 2 nuits (pour symptômes neurologiques persistants, altération de la conscience persistante, vomissements répétés, céphalées sévères ou crise convulsive) en association avec des LIC mises en évidence au scanner.

Les LIC au scanner retenues étaient la présence de :

- Contusion ou hémorragie intracrânienne ;
- Infarctus cérébral post-traumatique ;
- Oedème cérébral ;
- Lésion axonale diffuse ;
- Lésion de cisaillement ;
- Thrombose du sinus sigmoïde ;
- Engagement/hernie cérébrale ;
- Diastasis du crâne ;
- Pneumencéphale ;

La règle du PECARN modifiée était définie comme positive si l'enfant était classé à haut risque ou à risque intermédiaire avec une protéine S100B positive, ou à risque intermédiaire avec une protéine S100B négative mais plusieurs facteurs de risque, ou à risque intermédiaire avec une protéine non dosée. Inversement, la règle était définie comme négative si l'enfant était classé à risque intermédiaire avec un seul facteur de risque et une protéine S100B négative ou si aucun facteur de risque n'était présent.

2.6. Analyses statistiques

Nous avons décrit les caractéristiques de la population en présentant les effectifs et proportions ainsi que leur IC à 95% pour les variables qualitatives, et la médiane et l'écart interquartile (EIQ) pour les variables quantitatives. Nous avons calculé les performances diagnostiques de la RDC du PECARN à partir d'un tableau de contingence. La sensibilité était calculée par le rapport du nombre de patients avec une LICCs et une règle positive sur le nombre total de patients avec une LICCs. La spécificité était calculée par le rapport du nombre de patients avec une règle négative et sans LICCs sur le nombre

total de patients sans LICCs. Nous avons aussi calculé les rapports de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN). Les probabilités pré- et post-test ont été représentées par un nomogramme de Fagan.

2.7. Aspects réglementaires et éthiques

Chaque patient et ses parents ont été informés de la réalisation de cette recherche oralement et par écrit (**Annexe 2**). Une attestation de recueil de non opposition précisant que les parents et l'enfant ont bien été informés oralement, ont reçu la note d'information et donné leur accord oral pour participer à la recherche a été remplie et signée par le médecin délivrant l'information. Le protocole a fait l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS (avis favorable en date du 9 Juillet 2015) et d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL (autorisation n°915593 obtenue le 24 Novembre 2015). L'étude a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes (Avis n° 2015-A00523-46 du 13/10/2015).

3. RÉSULTATS

3.1. Description de la population

Durant la période d'étude, 3 429 enfants ont été inclus dans les CHU de Caen, Rennes et Nantes (**Figure 3**). Le sex ratio (M/F) était de 1,6, l'âge médian était de 40 mois (EIQ : 18-83 mois) et 1 147 (33,4%) enfants avaient un âge inférieur à 2 ans. Parmi les 3 429 enfants, 85 (2,5%) étaient classés à haut risque de LICCs, 1 611 (47,0%) à risque intermédiaire et 1 733 (50,5%) à très faible risque. Au cours de leur prise en charge initiale, 194 (5,7%) enfants ont eu un scanner cérébral aux urgences ou au cours de leur surveillance hospitalière, 574 (16,7%) ont été hospitalisés après leur consultation aux urgences et 2 855 (83,3%) sont rentrés à domicile dont 48 avec un scanner cérébral normal aux urgences. La prévalence des LIC au scanner était de 0,9% (IC95% : 0,6-1,2%) et celle des LICCs de 0,6% (IC95% : 0,4-1,0%). Parmi les 30 enfants avec une LIC, 27 présentaient une hémorragie ou une contusion intracrânienne, 4 un pneumocéphale et 3 une embarrure. Les 22 enfants avec une LICCs ont tous été hospitalisés plus de 2 nuits pour des symptômes en rapport avec une LIC au scanner et 2 ont eu besoin d'une intervention neurochirurgicale. Aucun patient n'est décédé.

Concernant le suivi téléphonique des 3 407 enfants sans LICCs diagnostiquée initialement, 3216 (93,8%) familles ont pu être recontactées, soit un taux de perdus de vue de 6,2%. La médiane du délai de contact avec les parents était de 19 jours (EIQ : 16-25). L'état clinique était jugé stable par les parents chez 3 121 (97,0%) enfants et instable chez 95 (3,0%) enfants. Parmi ces 95 enfants, 3 (3,2%) ont été hospitalisés dans un second temps pour une surveillance, 14 (14,7%) ont eu un scanner cérébral, dont 3 qui avaient déjà eu un scanner normal lors de leur prise en charge initiale. Un enfant âgé de 6 ans a présenté une LIC (hématome extra-dural) au scanner réalisé à J3 devant des vomissements répétés avec céphalées mais sans LICCs. Il était à risque intermédiaire, hospitalisé une nuit initialement sans dosage de la S100B et sans scanner. Parmi les 191 enfants perdus de vue, aucun n'a été admis dans un second temps dans un service d'hospitalisation, de réanimation, de neurochirurgie ou du service mortuaire de l'hôpital consulté initialement.

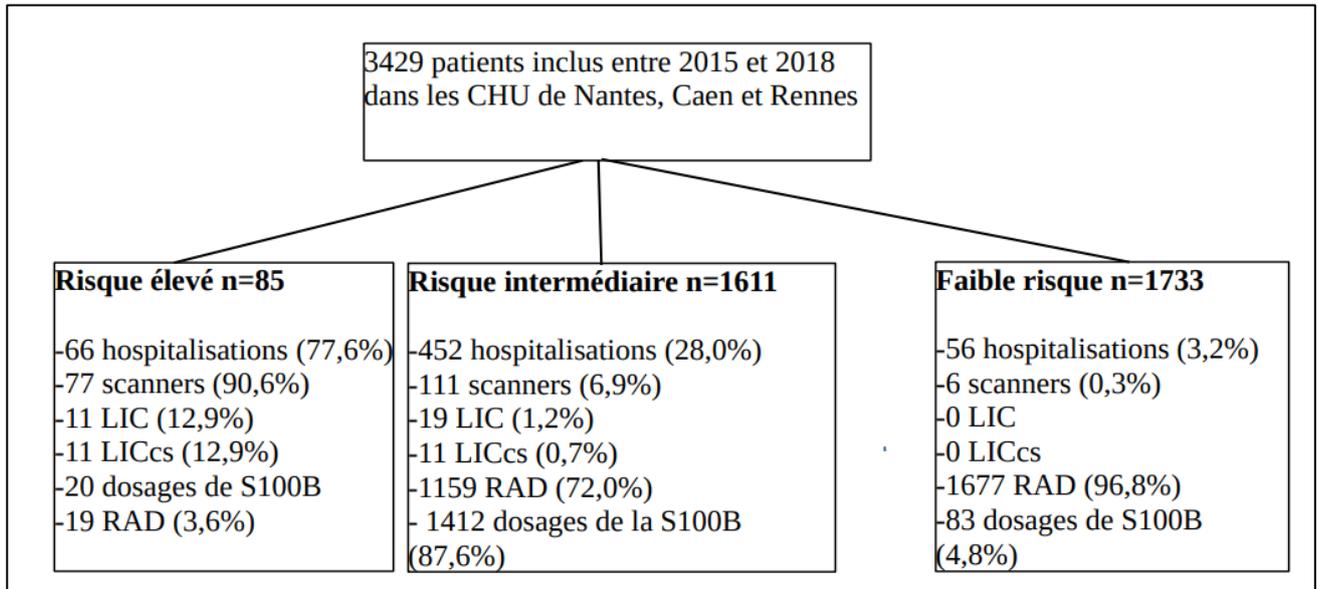


Figure 3 : Orientation des enfants en fonction du risque de LICcs

3.2. Mesures de la S100B

Parmi les 3 429 enfants inclus, la protéine S100B a été dosée chez 1 515 enfants (44,2% ; IC 95% : 42,2-46,5%) et 1 452 résultats étaient interprétables, c'est-à-dire avec un prélèvement réalisé dans les 6 heures suivant le TC chez des enfants âgés de plus de 4 mois. Un prélèvement a été réalisé chez 61 enfants au-delà de 6 heures et chez 2 nourrissons de moins de 4 mois. Parmi ces 1 452 résultats interprétables, la valeur médiane de la concentration sérique de S100B était de 0,136 µg/L (EIQ : 0,097-0,192) avec une valeur positive chez 261 enfants (18% ; IC 95% : 15,9-20,3%). L'intervalle de temps médian entre le TC et le prélèvement de la protéine était de 3 heures (EIQ : 2-5). La distribution des enfants ayant eu un prélèvement de S100B dans les 6 heures en fonction de sa valeur et de leur groupe à risque est détaillée dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : valeurs de la S100B en fonction du risque de LICCs chez les 1 452 enfants avec un TCL ayant eu un dosage de protéine S100B dans les 6 heures

	Valeurs de la S100B (n=1452)	
	Positive	Négative
	n=261	n=1191
Classification selon le risque de LICCs :		
Haut risque (n=19)	8 (42,1%)	11 (57,9%)
Risque intermédiaire (n=1355)	238 (17,6%)	1117 (82,4%)
Faible risque (n= 78)	15 (19,2%)	63 (80,8%)
LIC au scanner		
Oui (n=6)	6 (100%)	0 (0%)
Non (n=1446)	255 (17,6%)	1191 (82,4%)
LICCs		
Oui (n=2)	2 (100%)	0 (0%)
Non (n=1450)	259 (17,9%)	1191 (82,1%)

3.3. Performances diagnostiques de la règle du PECARN modifiée

Parmi les 22 enfants avec une LICCs, 11 (50,0%) étaient classés à haut risque et 11 (50,0%) à risque intermédiaire. Parmi les 11 patients à risque intermédiaire, 3 ont eu un prélèvement pour la S100B, qui était positif, les 8 autres enfants n'ont pas eu de dosage de la S100B du fait soit d'un âge inférieur à 4 mois (n=4), soit d'un délai de prélèvement incompatible avec les 6 heures post-TC (n=4). Pour ces 22 patients, la réalisation d'un scanner cérébral était recommandée par la règle modifiée du PECARN. Lors du suivi téléphonique ou après vérification par la consultation des dossiers médicaux informatisés, aucun patient n'a présenté de LICCs non identifiée lors de la prise en charge initiale. Le **Tableau 2** résume le classement des enfants selon la règle du PECARN modifiée positive ou négative et selon la présence ou non de LICCs.

Tableau 2 : tableau de contingence des patients avec un TCL en fonction de la présence de LICCs et du résultat de la règle modifiée du PECARN

	Patient avec LICCs	Patient sans LICCs	Total
Règle (+)	22	702	724
Règle (-)	0	2705	2705
Total	22	3407	3429

La sensibilité de la règle du PECARN modifié pour détecter les LICCs était de 100 % (IC 95% : 84,56-100,00%). Aucun enfant avec une LICCs n'avait de règle négative. La spécificité était de 79,40 % (IC 95% : 78,00-80,74%), la valeur prédictive négative était de 100 % et la valeur prédictive positive était de 3,04 % (IC 95% : 2,85-3,24%). Le rapport de vraisemblance positif était de 4,85 (IC 95% : 4,34-5,19%), c'est-à-dire qu'un enfant avec une LICCs avait 4,85 fois plus de risque d'avoir une règle positive qu'un enfant sans LICCs, ce qui correspond à un apport diagnostique modéré (18). Le rapport de vraisemblance négatif était de 0,00 (IC 95% : 0,00-0,42%), ce qui correspond à un apport diagnostique très fort. Les probabilités pré-test et post-test ont été représentées par un nomogramme de Fagan (**Figure 4**). La probabilité pré-test (prévalence) était de 0,64% (IC95 % : 0,40-0,97%). La probabilité post-test était de 0% lorsque la règle était négative et la probabilité post-test était de 3% lorsque la règle était positive.

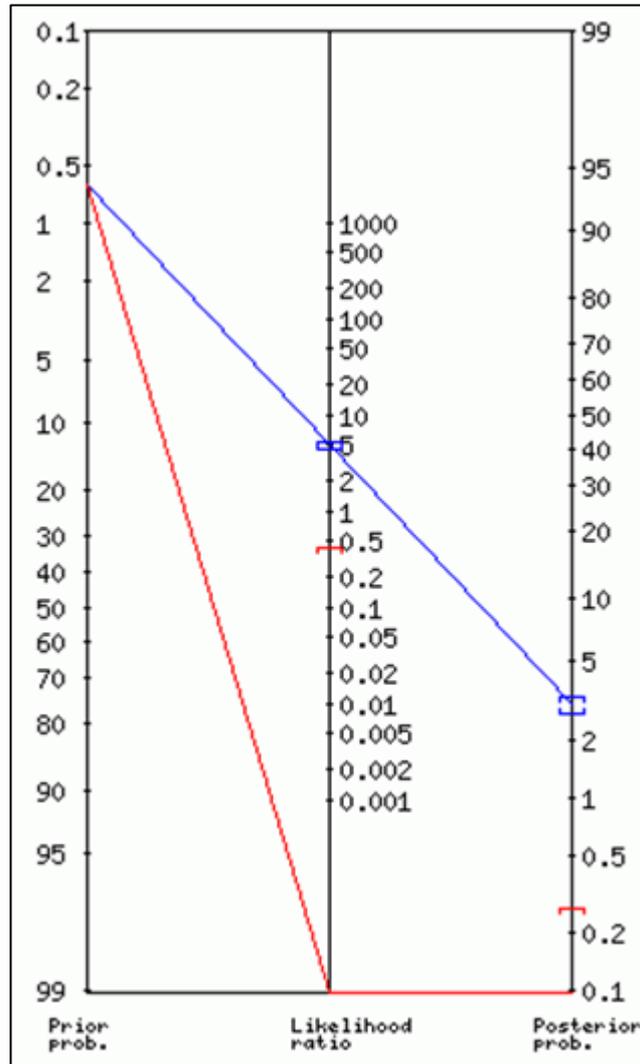


Figure 4 : Normogramme de Fagan représentant les probabilités post-test et pré-test de la règle modifiée du PECARN

Nous avons également évalué les performances diagnostiques en fonction de l'âge des enfants inférieur ou supérieur à 2 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, la sensibilité était de 100% (IC95 % : 63-100%), la spécificité de 77,35% (IC 95 % : 74,80-79,75%) et la prévalence de LICCs était de 0,7% (IC 95% : 0.30-1,37%). Chez les enfants de 2 ans et plus, la sensibilité était de 100 % (IC 95 % : 76,84-100%), la spécificité de 80,42% (IC 95% : 78,73-82,04%) et la prévalence des LICCs de 0,61% (IC 95% : 0,34-1,03%).

4. DISCUSSION

Pour la première fois, les performances de la S100B intégrée à la RDC du PECARN ont été évaluées prospectivement et dans une étude multicentrique. Nous avons montré une sensibilité élevée pour le diagnostic de LICCs à 100 % (IC 95 % : 85,56-100%), une spécificité à 79,40 % (IC 95% : 78,00-80,74%) et une valeur prédictive négative à 100 %. La RDC du PECARN modifiée avec la S100B a donc identifié avec succès les enfants à faible risque de LICCs pouvant rentrer à domicile en toute sécurité sans réaliser de scanner cérébral.

En comparaison aux autres études menées sur la S100B et analysées dans la méta-analyse de d'Oris et al (15), nous avons pu montrer que la S100B intégrée à la RDC du PECARN avait une meilleure spécificité que lorsqu'elle était utilisée seule : 79,40 % (IC 95% : 78,00-80,74%) dans notre étude vs 37,5% (IC 95% : 28,8-46,8%) dans l'étude de d'Oris et al (15). Dans l'étude de Kuppermann et al (8), la spécificité pour le diagnostic de LICCs de la RDC du PECARN était de 53,7% (51,6–55,8 %) chez les enfants de moins de 2 ans et de 59,8% (58,6–61,0 %) chez les enfants de 2 ans et plus. Ainsi, grâce à cette meilleure spécificité, l'intégration de la S100B à la RDC du PECARN devrait permettre de diminuer le nombre de scanners cérébraux réalisés. Des études supplémentaires sont désormais nécessaires pour évaluer son impact en pratique courante.

Certains auteurs ont proposé d'intégrer le dosage de la S100B à la classification de Masters (17) mais cette classification n'a jamais été validée chez l'enfant, rendant ainsi difficile son utilisation en pratique courante pour la prise en charge du TCL. Nous avons choisi d'intégrer la S100B à la RDC du PECARN dont les bonnes performances diagnostiques ont déjà été confirmées par plusieurs études de validation externe (9,10) et qui est celle recommandées par la Société Française de Pédiatrie (7) et le CDC (3). Nos résultats confirment par ailleurs ceux de Simon-Pimmel et al (16) qui retrouvaient une sensibilité à 100% (IC 95% : 66,2-100%) de la règle du PECARN modifié. Cependant à la différence de notre étude, la protéine S100B n'était mesurée que chez des enfants pour lesquels un scanner cérébral était réalisé et non chez l'ensemble des enfants à risque intermédiaire.

En raison de sa demi-vie courte, certains auteurs recommandent de doser la S100B dans les 3 heures suivant le TCL plutôt que dans les 6 heures (17,19). Oris et al (15) a montré une sensibilité de la S100B de 89,9% (IC 95 % : 80,2-95,8%) pour les enfants prélevés dans les 6 heures contre 97,0% (IC 95% : 84,2-99,9%) pour les enfants prélevés dans les 3 heures suivant le TCL avec un risque de manquer une LIC si le délai de prélèvement était allongé. Cependant, nous avons montré que coupler le dosage de la S100B à une RDC pouvait limiter ce risque. Un intervalle de 6 heures entre le TC et le prélèvement nous paraît être un bon compromis entre les caractéristiques biochimiques de la S100B et son utilisation en pratique courante dans un service d'urgences où les délais d'attente peuvent être assez longs. Le temps médian de dosage de la S100B suivant le TCL dans notre étude était d'ailleurs de 3 heures (EIQ : 2-5). La moitié des enfants n'auraient donc pas eu ce dosage si un délai maximal de 3 heures avait été retenu.

D'autres méthodes ont été évaluées afin d'optimiser la prise en charge du TCL chez l'enfant et notamment diminuer le nombre de scanners réalisés. L'une d'entre elles est le recours à l'aide à la décision médicale partagée qui consiste à fournir aux parents toutes les informations nécessaires afin qu'ils puissent prendre une décision partagée avec le médecin concernant la réalisation ou non d'un scanner cérébral pour leur enfant. L'étude de Hess et al (20), réalisée aux États-Unis, a comparé le nombre de scanners réalisés dans 2 groupes d'enfants à risque intermédiaire de LICs : un groupe avec une aide à la décision médicale partagée et un autre groupe avec les soins habituels non standardisés. Dans cette étude incluant 971 enfants, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes : 22% de scanners réalisés dans le groupe avec l'aide à la décision médicale partagée contre 24% pour le groupe standard (odd ratio à 0,81 ; IC 95% : 0,51-1,27). Dans l'étude de Bertsimas et al (21), les techniques d'intelligence artificielle et de machine learning étaient utilisées pour créer un algorithme à partir des données des 42 412 enfants utilisées initialement pour établir la règle du PECARN. Les résultats ont montré une meilleure spécificité de l'algorithme créé par machine learning en comparaison à celle de l'étude princeps du PECARN (chez les enfants de moins de 2 ans: 69.3% (IC95%: 67.4-71.2%) vs 52.8% (IC 95% : 50.8%-54.9%) et chez les enfants

de 2 ans et plus : 65.6% (IC 95% : 64.5-66.8%) vs 57.6% (IC 95%: 56.4%-58.8%)). Il n'y avait pas de différence significative concernant la sensibilité, la VPN et le RVN. Si ce nouvel algorithme était mis en place, il pourrait ainsi aider à diminuer le nombre de scanners. Cependant, aucune validation externe n'a été réalisée à ce jour et son utilisation en pratique courante peut paraître compliquée.

Il existe certaines limites à notre étude. Premièrement, nous n'avons pas pu vérifier l'absence de complications survenues après la sortie de l'hôpital pour 191 enfants (6,2%) enfants perdus de vue dont les parents n'ont pu être joints par téléphone. Nous avons cependant vérifié en consultant les dossiers médicaux informatisés l'absence de décès, de reconsultation, d'hospitalisation ou de réalisation d'un scanner cérébral survenus dans un second temps dans le centre hospitalier d'origine de l'enfant. Deuxièmement, la précision de l'intervalle de confiance de la sensibilité était assez large (84,56-100%) du fait, entre autres, de la faible prévalence des LICCs dans notre population estimée à 0,6% et donc d'un nombre de patients inclus insuffisant. Néanmoins, il s'agit à ce jour de l'étude portant sur la S100B qui a inclus le plus grand nombre d'enfants. Troisièmement, au moment de la période d'inclusion de notre étude, des normes de S100B pour les enfants de moins de 4 mois n'avaient pas encore été établies. Cette population a donc été exclue de l'indication de dosage de S100B et nos résultats concernant les performances d'une RDC utilisant la S100B ne peuvent s'appliquer aux enfants de moins de 4 mois. Depuis, des normes ont été précisées pour cette classe d'âge et publiées par Simon Pimmel et al en 2017 (22) . Il serait donc intéressant de réaliser des études complémentaires appliquant aux enfants de moins de 4 mois la RDC du PECARN modifiée avec le dosage de la S100B, ce qui permettrait éventuellement de diminuer le nombre de scanners cérébraux réalisés chez ces jeunes enfants particulièrement vulnérables. Enfin, nous n'avons pas évalué l'impact de l'utilisation de la RDC modifiée sur le nombre de scanners et d'hospitalisations, des études complémentaires sont donc nécessaires.

5. CONCLUSION

Cette étude prospective et multicentrique a permis de montrer les bonnes performances diagnostiques de la S100B intégrée au PECARN identifiant 100% des enfants avec une LICcs dans les suites d'un TCL. La spécificité de la RDC modifiée avec la S100B évaluée à 79,4% devrait permettre de diminuer le nombre de scanners cérébraux réalisés. Réaliser le dosage de la S100B par un prélèvement capillaire moins invasif et moins douloureux pour l'enfant et son analyse en point-of-care-testing permettant des résultats plus rapides serait une piste intéressante à développer. Enfin, d'autres biomarqueurs de LIC avec une demi-vie plus longue comme l'ubiquitine carboxyl-terminal hydrolase L1 (23), la myeline basic protein (24) ou encore la neuron-specific enolase (24) utilisés seuls ou combinés sont également à l'étude et pourraient permettre d'allonger le délai maximum de prélèvement après un TCL.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Faul M, Wald M, Coronado V. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Atlanta (GA) : Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
2. Pandor A, Goodacre S, Harnan S, Holmes M, Pickering A, Fitzgerald P, et al. Diagnostic Management Strategies for Adults and Children with Minor Head Injury: a Systematic Review and an Economic Evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* août 2011;15(27):1-202.
3. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, Breiding MJ, Haegerich TM, Gioia GA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr.* nov 2018;172(11):e182853.
4. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, et al. The Use of Computed Tomography in Pediatrics and the Associated Radiation Exposure and Estimated Cancer Risk. *JAMA Pediatr.* août 2013;167(8):700.
5. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation Exposure from CT Scans in Childhood and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: a Retrospective Cohort Study. *The Lancet.* août 2012;380(9840):499-505.
6. Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, Bouget J, Dejoux C, et al. Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : Triage, Evaluation, Examens Complémentaires et Prise en Charge Précoce chez le Nouveau-né, l'Enfant et l'Adulte: Société Française de Médecine d'Urgence. *Ann Fr Médecine Urgence.* mai 2012;2(3):199-214.
7. Lorton F, Levieux K, Vrignaud B, Hamel O, Jehlé E, Hamel A, et al. Actualisation des Recommandations pour la Prise en Charge du Traumatisme Crânien Léger chez l'Enfant. *Arch Pédiatrie.* juill 2014;21(7):790-6.
8. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R, et al. Identification of Children at very low Risk of Clinically-Important Brain Injuries after Head Trauma: a Prospective Cohort Study. 2009;374:11.
9. Schonfeld D, Bressan S, Dalt LD, Henien MN, Winnett JA, Nigrovic LE. Pediatric Emergency Care Applied Research Network Head Injury Clinical Prediction Rules are Reliable in Practice. *Arch Dis Child.* mai 2014;99(5):427-31.
10. Pickering A, Harnan S, Fitzgerald P, Pandor A, Goodacre S. Clinical Decision Rules for Children with Minor Head Injury: a Systematic Review. *Arch Dis Child.* mai 2011;96(5):414-21.
11. Donato R. S100: a Multigenic Family of Calcium-modulated Proteins of the EF-hand type with Intracellular and Extracellular Functional Roles. *Int J Biochem Cell Biol.* juill 2001;33(7):637-68.
12. Heidari K, Vafae A, Rastekenari AM, Taghizadeh M, Shad EG, Eley R, et al. S100B Protein as a Screening Tool for Computed Tomography Findings after Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-analysis. *Brain Inj.* août 2015;29(10):1146-57.

13. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild and Moderate Head Injuries in Adults: an Evidence and Consensus-based Update. *BMC Med.* Février 2013 25;11(1):50.
14. Bechtel K, Frasure S, Marshall C, Dziura J, Simpson C. Relationship of Serum S100B Levels and Intracranial Injury in Children With Closed Head Trauma. *PEDIATRICS.* oct 2009;124(4):e697-704.
15. Oris C, Pereira B, Durif J, Simon-Pimmel J, Castellani C, Manzano S, et al. The Biomarker S100B and Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Pediatrics.* juin 2018;141(6):e20180037.
16. Simon-Pimmel J, Lorton F, Guiziou N, Levieux K, Vrignaud B, Masson D, et al. Serum S100 β Neuroprotein Reduces Use of Cranial Computed Tomography in Children After Minor Head Trauma: Shock. nov 2015;44(5):410-6.
17. Bouvier D, Fournier M, Dauphin J-B, Amat F, Ughetto S, Labbé A, et al. Serum S100B Determination in the Management of Pediatric Mild Traumatic Brain Injury. *Clin Chem.* juill 2012;58(7):1116-22.
18. Mercaldo ND, Lau KF, Zhou XH. Confidence Intervals for Predictive Values with an Emphasis to Case-control Studies. *Stat Med.* mai 2007;26(10):2170-83.
19. Kelmendi FM, Morina AA, Mekaj AY, Blyta A, Alimehmeti R, Dragusha S, et al. Serum S100B Levels Can Predict Computed Tomography Findings in Paediatric Patients with Mild Head Injury. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-7.
20. Hess EP, Homme JL, Kharbanda AB, Tzimenatos L, Louie JP, Cohen DM, et al. Effect of the Head Computed Tomography Choice Decision Aid in Parents of Children With Minor Head Trauma: A Cluster Randomized Trial. *JAMA Netw Open.* sept 2018;1(5):e182430.
21. Bertsimas D, Dunn J, Steele DW, Trikalinos TA, Wang Y. Comparison of Machine Learning Optimal Classification Trees With the Pediatric Emergency Care Applied Research Network Head Trauma Decision Rules. *JAMA Pediatr.* juill 2019;173(7):648.
22. Simon-Pimmel J, Lorton F, Masson D, Bouvier D, Hanf M, Gras-Le Guen C. Reference Ranges for Serum S100B Neuroprotein Specific to Infants Under four Months of Age. *Clin Biochem.* déc 2017;50(18):1056-60.
23. Mondello S, Kobeissy F, Vestri A, Hayes RL, Kochanek PM, Berger RP. Serum Concentrations of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein after Pediatric Traumatic Brain Injury. *Sci Rep.* juin 2016;6(1):28203.
24. Berger RP, Beers SR, Richichi R, Wiesman D, Adelson PD. Serum Biomarker Concentrations and Outcome after Pediatric Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* déc 2007;24(12):1793-801.

ANNEXE 1 : CRF DE L'ETUDE

Identifiant Patient (Code Clinsight): -----	EVEACE : « Etude multicentrique prospective de validation externe d'un algorithme de prise en charge du traumatisme crânien léger chez l'enfant »
----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DATE ET HEURE DU TC : / / à DATE ET HEURE DE L'EXAMEN : / / à

Date de Naissance (mm/aaaa) : /

SEXE : F M

CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
-Age < 16 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-TCL < 24 Heures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Score de Glasgow ≥14 (GCS :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Accord Patient / Parent(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Affiliation à un régime de la SS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇒ PATIENT INCLUABLE: OUI NON

CRITERES DE NON INCLUSION	OUI	NON
-Trouble de la coagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Troubles neurologiques antérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Traumatisme pénétrant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient asymptomatique (en dehors d'une dermabrasion du cuir chevelu) suite à une chute de sa hauteur ou à un choc contre un objet en marchant ou en courant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Scanner déjà réalisé avant l'admission aux urgences	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Présence de dérivation ventriculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Tumeur cérébrale connue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Enfant sous tutelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CIRCONSTANCES DU TC

- Occupant d'un véhicule motorisé :

- avec Patient éjecté OUI NON
- avec Tonneaux OUI NON
- avec Décès d'un autre passager OUI NON

- Chute d'une hauteur :

- ≥ 0,90 cm et âge < 2ans : OUI NON
- ≥ 1,50m et âge ≥ 2ans : OUI NON

- Piéton ou cycliste non casqué heurté par un véhicule motorisé : OUI NON

- TC par objet projeté à forte cinétique ou d'une grande hauteur : OUI NON

⇒ **MECANISME LESIONNEL SEVERE** : OUI (si 1 « OUI » coché)
 NON (Autre mécanisme :))

RISQUE DE LESION INTRA-CRANIENNE CLINIQUEMENT SEVERE (LICCs) selon règle décisionnelle au recto

PATIENT < 2 ANS

- Haut risque** car : GCS = 14 et/ou altération de la conscience et/ou signes cliniques d'embarrure
- Risque intermédiaire** car : mécanisme lésionnel sévère et/ou perte de connaissance ≥ 5 sec et/ou hématome du scalp non frontal et/ou comportement anormal selon les parents
- Faible risque** car aucun facteur de risque de LICCs

PATIENT ≥ 2 ANS

- Haut risque** car : GCS = 14 et/ou altération de la conscience et/ou signes de fracture de la base du crâne
- Risque intermédiaire** car : mécanisme lésionnel sévère et/ou perte de connaissance immédiate et/ou vomissement(s) et/ou céphalées intenses
- Faible risque** car aucun facteur de risque de LICCs

POUR TOUS LES PATIENTS, Autre(s) anomalie(s) retrouvée(s) à l'examen clinique :

- Déficit neurologique Crise convulsive Plaie du scalp ou frontale Fracture hors crâne Hématome frontal
- Fontanelle bombante Autre traumatisme (intra-abdominal/thoracique) Prise de toxiques Autre :

POUR LES PATIENTS ≥ 4 MOIS A RISQUE INTERMEDIAIRE DE LICCs : PROTEINE S100β (si TC < 6H)

Résultats :µg/L POSITIVE NEGATIVE

PRISE EN CHARGE INITIALE / EVOLUTION A JO (PLUSIEURS CHOIX POSSIBLES)

- Retour à domicile** car Faible risque de LICCs Risque intermédiaire (avec 1 seul FDR) ET prot S100β **négative**
 Autre :
- Scanner cérébral** car Haut risque de LICCs Risque intermédiaire ET âge < 4 mois Autre :
 Risque intermédiaire (avec ≥ 2 FDR ou dégradation clinique) ET prot S100β **positive**
 Risque intermédiaire (avec ≥ 2 FDR ou dégradation clinique) ET TC > 6 H

⇒ **LESION INTRA-CRANIENNE AU SCANNER** : OUI NON

Hospitalisation ou surveillance hospitalière aux urgences car :

- Haut risque de LICCs autre :
- Risque intermédiaire avec 1 seul FDR ET prot S100β **positive** LIC au scanner
- Risque intermédiaire avec 1 seul FDR ET âge ≥ 4 Mois ET TC > 6 h
- Risque intermédiaire avec ≥ 2 FDR ou dégradation clinique ET prot S100β **négative**

Hôpital et service : Durée de la surveillance aux urgences (h) :

Décès

⇒ **RESPECT DE LA REGLE DECISIONELLE DU PECARN** : OUI NON

Identifiant Patient
(Code Clinsight):

--- -

EVEACE :

« Etude multicentrique prospective de validation externe d'un algorithme de prise en charge du traumatisme crânien léger chez l'enfant »

HOSPITALISATION APRES PASSAGE AUX URGENCES :

NON

OUI

⇒ Hôpital :

⇒ Service d'hospitalisation :

⇒ Durée d'hospitalisation : nuits

- Date d'admission : / / Heure d'admission :h.....

- Date de sortie : / / Heure De sortie :h.....

⇒ Réalisation d'un scanner cérébral aux urgences ou pendant l'hospitalisation :

NON

OUI

⇒ Date et heure du scanner : / / à

⇒ Présence de Lésions intra-crâniennes (LIC) : OUI NON

• Si oui, liste des LIC présentes :

Contusion ou hémorragie intracrânienne (hémorragie méningée, HSD, HED)

Infarctus cérébral post-traumatique

Œdème cérébral

Lésion axonale diffuse

Lésion de cisaillement

Thrombose du sinus sigmoïde

engagement/hernie cérébrale

diastasis du crâne

pneumencéphale

embarrure

⇒ Présence d'une lésion intra-crânienne sévère (LICcs) :

OUI (si 1 des items suivants coché) NON

Survenue du décès secondaire aux lésions cérébrales

Réalisation d'une intervention neurochirurgicale

Intubation > 24heures secondaire aux LIC

Hospitalisation supérieure ou égale à 2 nuits en association avec des LIC mises en évidence au scanner

SUIVI TELEPHONIQUE De J15 à J30

(Pour tous les patients sauf ceux pour qui une LICcs a été diagnostiquée initialement) :

Parents injoignables => Passer au suivi « patients non contactés à J30 »

Parents contactés

⇒ Date de l'appel : / /

⇒ Etat clinique stable (pas de consultation médicale / imagerie / hospitalisation depuis la sortie) :

OUI => FIN de suivi

NON

⇒ Nouvelle consultation médicale en rapport avec le TC : OUI NON

• Si oui : Date de consultation : / /

Lieu : Diagnostic :

⇒ Hospitalisation dans un second temps en rapport avec le TC : OUI NON

• Si oui : Date d'admission : / / date de sortie : / /

Lieu :

⇒ Réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM/scanner) : OUI NON

• Si oui : Date de réalisation du Scanner : / / Lieu :

⇒ Présence de Lésions intra-crâniennes (LIC) : OUI NON

Si oui, liste des LIC présentes :

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Contusion ou hémorragie intracrânienne (hémorragie méningée, HSD, HED) | |
| <input type="checkbox"/> Infarctus cérébral post-traumatique | |
| <input type="checkbox"/> Œdème cérébral | <input type="checkbox"/> engagement/hernie cérébrale |
| <input type="checkbox"/> Lésion axonale diffuse | <input type="checkbox"/> diastasis du crâne |
| <input type="checkbox"/> Lésion de cisaillement | <input type="checkbox"/> pneumocéphale |
| <input type="checkbox"/> Thrombose du sinus sigmoïde | <input type="checkbox"/> embarrure |

⇒ Présence d'une LIC cliniquement sévère (LICcs) : OUI (si 1 des items suivants coché) NON

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Survenue du décès secondaire aux lésions cérébrales |
| <input type="checkbox"/> Réalisation d'une intervention neurochirurgicale |
| <input type="checkbox"/> Intubation > 24heures secondaire aux LIC |
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation supérieure ou égale à 2 nuits en association avec des LIC mises en évidence au scanner |

PATIENTS NON CONTACTES A J30 : consultation des registres informatiques

Nouvelle consultation aux urgences : OUI NON NON CONNU

Hospitalisation en réanimation pédiatrique : OUI NON NON CONNU

Hospitalisation dans un service de neurochirurgie : OUI NON NON CONNU

Contact avec chambre mortuaire : décédé OUI NON NON CONNU

Si oui à l'un des items précédents et si informations disponibles :

⇒ Présence d'une LIC cliniquement sévère (LICcs) : OUI (si 1 des items suivants coché) NON

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Survenue du décès secondaire aux lésions cérébrales |
| <input type="checkbox"/> Réalisation d'une intervention neurochirurgicale |
| <input type="checkbox"/> Intubation > 24heures secondaire aux LIC |
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation supérieure ou égale à 2 nuits en association avec des LIC mises en évidence au scanner |

ANNEXE 2 : NOTES D'INFORMATIONS



Lettre d'information pour la participation à la recherche

« *Etude multicentrique prospective de validation externe d'un algorithme de prise en charge du traumatisme crânien léger chez l'enfant* »

Titre abrégé : « EVEACE »

Responsable de la Recherche : CHU de Nantes

N° Enregistrement : n°2015-A00523-46

Médecin investigateur	Responsable de la recherche
Nom :	Nom : CHU de Nantes
Service :	Adresse : 5, allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Adresse :	Principaux contacts : Secrétariat du Département
Téléphone :	Promotion
	Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat)

**Ce document est remis au représentant du patient.
Un exemplaire de la non-opposition est conservé par le patient et l'original est conservé par le médecin dans un endroit prévu à cet effet (hors du dossier médical)**

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre enfant, nous vous proposons de participer à une recherche de soins courants. Cette recherche a pour but de valider une règle de décision clinique pour la prise en charge des traumatismes crâniens chez l'enfant et l'adolescent.

Le CHU de Nantes est le responsable de cette recherche et en est l'organisateur.

1. COMMENT VOUS DECIDER ?

Si vous décidez d'accepter que votre enfant participe à cette recherche, il vous sera demandé, à vous et à votre enfant si son âge le permet, d'attester de votre non-opposition. Si vous le souhaitez, une copie de cette non-opposition vous sera remise et l'original sera conservé par le médecin assurant le suivi médical de votre enfant. Cette non-opposition confirmera que vous êtes d'accord pour que votre enfant participe à la recherche. Même après avoir donné votre accord de participation, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment la participation de votre enfant à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans préjudice pour sa prise en charge.

2. QUEL EST LE BUT DE CETTE RECHERCHE ? QUEL EST SON DEROULEMENT GENERAL ?

Le service des Urgences pédiatriques du Centre Hospitalier et Universitaire de xxx participe à une recherche sous la responsabilité du Centre Hospitalier de Nantes.

L'objectif de cette recherche est de valider un outil appelé « arbre décisionnel du PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network) » utilisé pour estimer la gravité d'un traumatisme crânien chez l'enfant et l'adolescent. En effet, à ce jour, lorsqu'un enfant/adolescent arrive aux Urgences pour un traumatisme crânien, cet arbre décisionnel aide le médecin à évaluer la gravité du traumatisme en fonction des circonstances du choc et de l'examen clinique et de pouvoir proposer un retour au domicile

si le traumatisme est bénin. Cependant, cet outil a été validé uniquement sur une population américaine et nous souhaitons donc désormais le valider sur la population française.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de la prise en charge de votre enfant. C'est le médecin de votre enfant qui se chargera de compléter l'arbre décisionnel à partir de ses données médicales. Vous serez également contacté(e) par téléphone entre 15 jours et 1 mois après la sortie de votre enfant afin de connaître son état de santé.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec 10 autres centres hospitaliers français.

La participation éventuelle de votre enfant à cette recherche durera 1 mois au total (uniquement un rappel téléphonique entre 15 jours et 1 mois, aucune visite supplémentaire).

3. QUELS SONT LES RISQUES ET LES BÉNÉFICES ?

Cette recherche ne présente aucun risque de plus que la prise en charge normale qui serait proposée à votre enfant si il ne participait pas et, cette prise en charge ne sera pas modifiée quelque soit votre décision.

Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour la santé de votre enfant en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

4. QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE LA RECHERCHE, SI LA RECHERCHE S'ARRÊTE OU SI VOUS DÉCIDEZ D'INTERROMPRE LA PARTICIPATION DE VOTRE ENFANT ? QUELS SONT VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre enfant participe à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre enfant. Si vous refusez que votre enfant participe, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de certaines des données personnelles de votre enfant afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant ses données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter sa vie privée, ses données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de son suivi et les personnels mandatés par le CHU responsable de la recherche auront connaissance des données nominatives de votre enfant. Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel, tout comme le médecin traitant de votre enfant.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire du médecin de votre enfant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du médecin dont les coordonnées figurent au début de ce document.

Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Cette étude est réalisée conformément à la Loi 2004-806 relative à la politique de santé publique (Articles L.1121-1 à 1126-7 du Code de la Santé Publique).

Les modalités de cette étude ont été soumises au Comité de Protection des Personnes (CPP) II d'Angers qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant sont respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 13/10/2015.

5. AUREZ-VOUS DES FRAIS SUPPLÉMENTAIRES ?

La participation de votre enfant à cette recherche n'engendrera aucun frais supplémentaire.

6. ACCÈS AUX RÉSULTATS GLOBAUX DE LA RECHERCHE

Le médecin de votre enfant pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

Attestation de recueil de non-opposition

« Etude multicentrique prospective de validation externe d'un algorithme de prise en charge du traumatisme crânien léger chez l'enfant »

Titre abrégé : «EVEACE»

Responsable de la Recherche : CHU de Nantes

N°Enregistrement: n°

Je soussigné(e), Dr/Pr....., atteste avoir obtenu la non-opposition de

- Mme/ Melle....., en sa qualité de représentante du(de la) participant(e) à la recherche,

- M....., en sa qualité de représentant du(de la) participant(e) à la recherche,

- (nom/prénom enfant).....
en sa qualité de participant à la recherche

Etiquette patient

à la date du/...../..... ,

Je déclare les avoir informés du déroulement du protocole sus nommé et leur avoir remis les notes d'information.

Le (la) représentant(e) du (de la) participant(e) à la recherche pourra être joint au numéro de téléphone suivant :.....afin de réaliser le questionnaire de suivi, 15 jours après la consultation aux urgences pédiatriques.

Fait à, le

Signature

Si non opposition que d'un seul parent, justification de l'absence de non opposition de l'autre parent :

- Parent décédé
- Parent injoignable (absence de liens avec la famille, raison professionnelle...)
- Parent non présent le jour de la présentation de l'étude, mais pour lequel le parent présent se porte garant

IDENTIFIANT PATIENT (Clinsight) :



**Lettre d'information pour la participation à la recherche
« Etude multicentrique prospective de validation externe
d'un algorithme de prise en charge
du traumatisme crânien léger chez l'enfant »**

Titre abrégé : « EVEACE »

**Responsable de la Recherche : CHU de Nantes
N° Enregistrement : n°2015-A00523-46**

Médecin investigateur	Responsable de la recherche
Nom :	Nom : CHU de Nantes
Service :	Adresse : 5, allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Adresse :	Principaux contacts : Secrétariat du Département
Téléphone :	Promotion
	Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat)

**Ce document est remis à l'adolescent (plus de 12 ans).
Un exemplaire du consentement est conservé par le patient et un exemplaire est
conservé par le médecin dans un endroit prévu à cet effet (hors du dossier
médical)**

Bonjour,

Dans le cadre de votre prise en charge, nous vous proposons de participer à une recherche de soins courants. Cette recherche a pour but de valider une règle de décision clinique pour la prise en charge des traumatismes crâniens chez l'enfant et l'adolescent.

Le CHU de Nantes est le responsable de cette recherche et en est l'organisateur.

1- COMMENT VOUS DECIDER ?

Si vous décidez d'accepter de participer à cette recherche, il vous sera demandé d'attester de votre non-opposition. Si vous le souhaitez, une copie de cette non-opposition vous sera remise et l'original sera conservé par le médecin assurant votre suivi médical. Cette non-opposition confirmera que vous êtes d'accord pour participer à la recherche. Même après avoir donné votre accord de participation, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment votre participation à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans préjudice pour votre prise en charge.

2- QUEL EST LE BUT DE CETTE RECHERCHE ? QUEL EST SON DEROULEMENT GENERAL ?

Le service des Urgences pédiatriques du Centre Hospitalier et Universitaire de xxx participe à une recherche sous la responsabilité du Centre Hospitalier de Nantes.

L'objectif de cette recherche est de valider un outil appelé « arbre décisionnel du PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network) » utilisé pour estimer la gravité d'un traumatisme crânien chez l'enfant et l'adolescent. En effet, à ce jour, lorsqu'un enfant/adolescent arrive aux Urgences pour un traumatisme crânien, cet arbre décisionnel aide le médecin à évaluer si le traumatisme crânien est bénin ou plus important. Cependant, cet outil a été validé uniquement sur une population américaine et nous souhaitons donc désormais le valider sur la population française.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. C'est votre médecin qui se chargera de compléter l'arbre décisionnel à partir de vos données cliniques. Vous (ou vos parents) serez également contacté(e) par téléphone entre 15 jours et 1 mois après votre sortie des Urgences afin de connaître votre état de santé.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec 10 autres centres hospitaliers français.

Votre participation éventuelle à cette recherche durera 1 mois au total (uniquement un rappel téléphonique entre 15 jours et 1 mois, aucune visite supplémentaire).

3- QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES?

Cette recherche ne présente aucun risque de plus que la prise en charge normale qui vous serait proposée si vous ne participiez pas et, cette prise en charge ne sera pas modifiée quelque soit votre décision.

Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

4- QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE LA RECHERCHE, SI LA RECHERCHE S'ARRETE OU SI VOUS DECIDEZ D'INTERROMPRE VOTRE PARTICIPATION? QUELS SONT VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de certaines de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi et les personnels mandatés par le CHU responsable de la recherche auront connaissance de vos données nominatives. Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Conformément à la loi, vos parents disposent d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Ils disposent également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vos parents peuvent exercer leurs droits d'accès et de rectification auprès du médecin dont les coordonnées figurent au début de ce document.

Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Cette étude est réalisée conformément à la Loi 2004-806 relative à la politique de santé publique (Articles L.1121-1 à 1126-7 du Code de la Santé Publique).

Les modalités de cette étude ont été soumises au Comité de Protection des Personnes (CPP) II d'Angers qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour la protection et le respect de vos droits sont respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 13/10/2015.

5- AUREZ-VOUS DES FRAIS SUPPLEMENTAIRES ?

Votre participation à cette recherche n'engendrera aucun frais supplémentaire.

6. ACCES AUX RESULTATS GLOBAUX DE LA RECHERCHE

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.



Lettre d'information pour la participation à la recherche
« Etude multicentrique prospective de validation externe
d'un algorithme de prise en charge
du traumatisme crânien léger chez l'enfant »

Titre abrégé : « EVEACE »

Responsable de la Recherche : CHU de Nantes

N° Enregistrement : n°2015-A00523-46

Médecin investigateur	Responsable de la recherche
Nom :	Nom : CHU de Nantes
Service :	Adresse : 5, allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Adresse :	Principaux contacts : Secrétariat du Département
Téléphone :	Promotion
	Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat)

Ce document est remis à l'enfant (moins de 12 ans).
Un exemplaire du consentement est conservé par le patient et un exemplaire est conservé par le médecin dans un endroit prévu à cet effet (hors du dossier médical)

Bonjour,

Dans le cadre de ta prise en charge, nous voulons te proposer de participer à une recherche.

Le CHU de Nantes est le responsable de cette recherche et en est l'organisateur.

Si tu décides d'accepter de participer à cette recherche, il te sera demandé de dire à ton médecin que tu souhaites participer. Même si tu as donné ton accord, tu pourras arrêter quand tu le souhaites ta participation à cette recherche sans expliquer pourquoi.

1. QUEL EST LE BUT DE CETTE RECHERCHE ?

Le service des Urgences pédiatriques du Centre Hospitalier et Universitaire de xxx participe à une recherche sous la responsabilité du Centre Hospitalier de Nantes.

L'objectif de cette recherche est de voir si l'outil utilisé pour estimer la gravité d'un traumatisme crânien chez l'enfant et l'adolescent est correct. En effet, à ce jour lorsqu'un enfant/adolescent arrive aux Urgences pour un traumatisme crânien, cet outil permet de savoir si ce traumatisme crânien est léger ou plus important. Cependant, cet outil a été validé uniquement sur des enfants américains et nous souhaitons donc désormais le valider sur des enfants français.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de ta prise en charge. C'est ton médecin qui se chargera de compléter un questionnaire.

Tes parents seront également contactés par téléphone entre 15 jours et 1 mois après ta sortie de l'hôpital afin de savoir si tu vas bien.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec 10 autres hôpitaux français.

Ta participation éventuelle à cette recherche durera 1 mois au total.

2- QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES?

Cette recherche ne présente aucun risque pour toi.

Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter de nouvelles informations pour ta santé mais ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

3- QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE LA RECHERCHE, SI LA RECHERCHE S'ARRETE OU SI TU DECIDES D'ARRETER TA PARTICIPATION?

Tu peux accepter ou refuser de participer à cette recherche. Si tu acceptes, tu peux changer d'avis à tout moment sans donner d'explication et ta décision ne changera rien à ta prise en charge.

Si tu ne veux pas participer, tes données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées au soin.

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes qui a pour mission de vérifier si tes droits sont bien respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 13/10/2015.

4- ACCES AUX RESULTATS GLOBAUX DE LA RECHERCHE

Ton médecin pourra t'informer, sur ta demande, des résultats globaux de cette recherche.

Le médecin qui t'a proposé la recherche et t'a donné oralement toutes les informations nécessaires est à ta disposition pour répondre à toutes tes questions.

Vu, le Président du Jury,

Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Vu, le Directeur de Thèse,

Docteur Fleur LORTON

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : Performances diagnostiques de la protéine S100B intégrée à la règle de décision clinique du PECARN dans la prise en charge du traumatisme crânien léger de l'enfant

RESUME

Introduction : Le traumatisme crânien léger (TCL) est une cause fréquente de consultations aux urgences pédiatriques. Optimiser sa prise en charge chez l'enfant est nécessaire pour cibler au mieux les indications du scanner cérébral. L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques d'une règle de décision clinique, celle du Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), modifiée intégrant le dosage de la S100B chez des enfants avec un TCL.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective et multicentrique réalisée dans les CHU de Nantes, Caen et Nantes entre décembre 2015 et août 2018. Les critères d'inclusion étaient les enfants de moins de 16 ans avec un TCL et un score de Glasgow >13. Nous avons calculé les performances de la RDC du PECARN modifiée pour le diagnostic des lésions intracrâniennes cliniquement sévères (LICCs).

Résultats : Nous avons inclus 3 429 enfants avec un âge médian 40 mois (EIQ : 18-83 mois). La prévalence des LICCs était de 0,6% (IC 95% : 0,4-1,0%) La sensibilité pour le diagnostic de LICCs était de 100% (IC 95 % : 84,56-100%), la spécificité de 79,40 % (IC 95% : 78,00-80,74%), la valeur prédictive négative de 100 % et la valeur prédictive positive de 3,04 % (IC 95% : 2,85-3,24%).

Conclusion : Nous avons montré que l'utilisation de la S100B intégrée à la RDC du PECARN permettait d'identifier les enfants à faible risque de LICCs pour lesquels la réalisation d'un scanner cérébral pourrait être évitée.

MOTS-CLES

Protéine S100B, règle de décision clinique, performances diagnostiques, traumatisme crânien léger