



HAL
open science

Perspectives d'amélioration de la prise en charge des céphalées intenses aux urgences liées à l'utilisation d'un bio-marqueur : la protéine S100 β

Pauline Muller

► **To cite this version:**

Pauline Muller. Perspectives d'amélioration de la prise en charge des céphalées intenses aux urgences liées à l'utilisation d'un bio-marqueur : la protéine S100 β . Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02383885

HAL Id: dumas-02383885

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02383885v1>

Submitted on 28 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Perspectives d'amélioration de la prise en charge des céphalées intenses aux urgences liées à l'utilisation d'un bio-marqueur : la protéine S100 β

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2019

Par Madame Pauline MULLER

Née le 12 mars 1992 à Ollioules (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Président

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan

Assesseur

Monsieur le Docteur RENARD Aurélien

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) *Surnombre*

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur De l'École Du Val-De-Grâce
Professeur Agrégé Du Val-De-Grâce
Officier De La Légion D'honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

***A Madame le médecin-chef des services hors classe
Catherine CRÉACH nom d'usage THIOLET***

Directrice-adjointe de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite

Hôpital d'Instruction des Armées Ste Anne

Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Médaille de la Défense Nationale – OR

Monsieur le Médecin Chef des Services de classe normale Mehdi OULD- AHMED

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors classe Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chef du service de pathologie digestive
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

A notre président de Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Jean PELLETIER

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez voulu porter à notre travail.

Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.



Aux membres de notre Jury de thèse

Monsieur le Professeur Pierre MICHELET

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Votre intérêt pour notre travail nous honore.

Veillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

Monsieur le Docteur (MCU-PA) Gaétan GENTILE

Vous avez accepté d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A notre Maitre et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Aurélien RENARD

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté d'être notre Directeur de Thèse.

Nous vous remercions pour votre investissement, votre disponibilité et votre grande aide dans la direction de ce travail.

Avec notre plus grande gratitude et profond respect.

A mes parents que j'aime de tout mon coeur et qui m'ont toujours soutenus.
A ma merveilleuse Maman à qui je dois la personne que je suis aujourd'hui.
A mon Papa qui m'a donné le goût de la médecine militaire.

A ma soeur pour tous nos fous rires passés et futurs. A mon Lilou Daisuki!

A mon beauf à quand la prochaine binouze? Ma Juju et mon Axel pour vos sourires et votre amour.

A MB pour ton amitié à toute épreuve, nos futurs voyages et souvenirs à partager.

A Titi et les soirées Youtube, Freddy et cette recette pompette, Pierru kun et ta merveilleuse traduction, Cardiologue et les sushis.

A Alex et ce fameux voyage en Russie, A Claire Morgane Vic et nos soirées filles.

A tous mes amis de la Boîte Juju, Luc, Monsieur Li, ma DD, chacha, KK et la Boîte à Musse pour ces souvenirs joyeux. A tous les Santards avec qui j'ai pu partager des moments joyeux.

A ma famille Tradi les valeurs et tous ce que j'ai pu apprendre grâce à vous.

A tous mes co-internes de Sainte Anne et tous ceux que j'ai côtoyés durant mes stages ou gardes qui rendaient le boulot bien plus agréable.

Merci aux médecins infirmiers et l'équipe entière des urgences pour tout ce que j'ai pu apprendre grâce à vous. Merci à tous ceux que j'ai croisés et qui m'ont aidés durant mes stages en Oncologie, en Cardiologie, au BMPM, en Réanimation, en Pédiatrie et Gynécologie.

A Nicolas Chichi Major Clément Mathieu, toute l'équipe médicale et mes camarades de carré du PHA Dixmude.

A tous un grand MERCI!

○ ...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITÉ ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DÉVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY
CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

Table des matières

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Introduction

1. Les céphalées
2. Démarche diagnostique devant un tableau de céphalée
3. La protéine S100 β
4. Les objectifs de l'étude

Matériel et Méthodes

1. Le cadre et la population
2. Le protocole de l'étude
3. Définitions des variables
4. Analyse statistique

Résultats

1. Analyse descriptive
2. Analyse du critère de jugement principal
3. Analyse des critères secondaires

Discussion

1. Interprétation des résultats
2. Limites
3. Dans la Littérature
4. Perspectives

Conclusion

Références

Annexes

Résumé

Introduction :

La stratégie diagnostique des hémorragies intracérébrales révélées par des céphalées repose aujourd'hui principalement sur le couple scanner cérébral et ponction lombaire. Or ces examens complémentaires sont pourvoyeurs d'effets secondaires et prolongent significativement le temps de séjour aux urgences. La protéine S100 β est un bio-marqueur qui a montré son intérêt dans le diagnostic d'élimination des hémorragies intracrâniennes chez le traumatisé crânien léger. L'objectif de notre étude est d'évaluer si le dosage de la protéine S100 β présente un intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses (définies par une échelle numérique supérieure ou égale à 6) en estimant la valeur prédictive négative de la protéine S100 β permettant d'exclure une hémorragie sous-arachnoïdienne ou une hémorragie intracérébrale.

Méthode :

Une étude des performances d'un test diagnostique, avec recueil prospectif, non randomisée, multicentrique, a été réalisée au niveau des hôpitaux d'instruction des armées (HIA) Sainte Anne et Laveran; et du centre hospitalier Sainte Musse. Ont été inclus tout patient se présentant au service d'accueil des urgences pour une céphalée intense non traumatique de moins de 3 heures. Ceux ci ont bénéficié systématiquement d'un dosage de la protéine S100 β et de la réalisation d'un scanner cérébral considéré comme le gold standard. Les données recueillies incluaient les données biographiques, les antécédents, la clinique et les résultats des examens complémentaires (biomarqueur, scanner cérébral et ponction lombaire si elle avait été réalisée). Une analyse intermédiaire a été réalisée sur 31 patients inclus.

Résultats :

La population analysée comprenait 21 femmes et 10 hommes pour une moyenne d'âge de 48 ans (intervalle [21-80 ans]). Au total 4 patients ont eu une hémorragie sous-arachnoïdienne soit une fréquence de 12,9% dans notre étude. Après comparaison des données recueillies entre le groupe malade et les patients indemnes d'HSA, une différence statistiquement significative a été retrouvée sur l'âge, l'évaluation de la douleur et la tension artérielle systolique. La valeur prédictive négative du dosage de la protéine S100 β avec comme seuil discriminant inférieur ou égal à 0,10 μ g/L dans le diagnostic d'élimination d'une hémorragie intracrânienne était de 89% [intervalle de confiance à 95% IC = 0.78 à 1].

Conclusion :

L'analyse intermédiaire à 31 patients suggère actuellement que le dosage de la protéine S100 β avec pour seuil discriminant 0,10 μ g/L ne montre pas d'intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses.

Mots-clés:

Protéine S100 β , céphalée, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie intracérébrale.

Abstract

Introduction:

The strategy for diagnosing intracerebral haemorrhage revealed by headache is now mainly based on the cerebral scanner and lumbar puncture pair. However, these procedures are not without adverse effects and significantly prolong the time spent in the emergency room. The S100 β protein is a biomarker that has shown promise in the diagnosis of elimination of intracerebral hemorrhage in mild traumatic brain injury. The objective of our study is to evaluate the interest of dosing the S100 β protein in the management strategy of intense headaches (defined by an numerical scale greater than or equal to 6) by estimating the negative predictive value of the protein S100 β to exclude subarachnoid or intracranial haemorrhage.

Method:

A prospective, nonrandomized, multicentric study of the performance of a diagnostic test, was carried out in the HIA Sainte Anne and Laveran; and Sainte Musse Hospital Center. Every patient admitted to the emergency department for an intense, non-traumatic headache of less than 3 hours was included. These patients have all benefited from an assay of the S100 β protein and the realization of a brain scanner, considered as gold standard. The data collected included biographical data, medical history, the clinical state and the results of any complementary examination (biomarker, brain scan and lumbar puncture if it was performed). An interim analysis was performed on 31 patients.

Results:

The population analyzed included 21 women and 10 men for an average age of 48 years (range [21-80 years]). A total of 4 patients had subarachnoid haemorrhage for a frequency of 12.9% in our study. After comparing the data collected between the sick group and the SHA-free patients, a statistically significant difference was found in age, pain assessment, and SBP. The negative predictive value of the S100 β protein assay with a discriminatory threshold of 0.10 μ g/l or less in the diagnosis of elimination of intracranial hemorrhage was 89% [95% confidence interval CI = 0.78 to 1].

Conclusion:

The 31-patient interim analysis currently suggests that assaying the S100 β protein with a 0.10 μ g/L discriminatory threshold is not of interest in the management strategy of severe headache.

Keywords:

Protein S100 β , headache, subarachnoid haemorrhage, intracerebral hemorrhage.

Liste des abréviations

OMS	Organisation mondiale de la santé
HM	Hémorragie méningée
HSA	Hémorragie sous-arachnoïdienne
LCR	Liquide céphalo-rachidien
SAU	Service d'accueil des urgences
IRM	Imagerie par Résonance magnétique
PL	Ponction Lombar
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
RVP	Rapport de vraisemblance négatif
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
PS100β	Protéine S100β
TCL	Traumatismes crâniens légers
EN	Échelle numérique
HIA	Hôpital d'instruction des armées
SEP	Sclérose en plaques
TDM	Tomodensitométrie / scanner
CPP	Comité de protection des personnes
CRF	Case report form (Cahier d'observation)
TAS	Tension artérielle systolique
TAD	Tension artérielle diastolique

Introduction

1. Les céphalées

Les céphalées représentent une des affections neurologiques les plus répandues à l'échelle mondiale. Selon l'OMS "près de la moitié de la population adulte a eu au moins une fois une céphalée au cours de l'année écoulée" [1].

Elles sont l'un des dix motifs principaux de consultation chez le médecin généraliste (environ 4 % des consultations chez le médecin généraliste) [2]. Elles constituent par ailleurs 2% des motifs de passage aux urgences [3].

La classification internationale des céphalées a été révisée en 2013 sous l'égide de l'International Headache Society [4]. Les céphalées primaires correspondent aux maladies propres, sans lésion cérébrale, responsable du syndrome algique. Il s'agit principalement des migraines, des céphalées de tension et des algies vasculaires de la face ou autres céphalées trigémino-végétatives.

Les céphalées secondaires sont extrêmement variées. De façon non exhaustive on peut citer les céphalées attribuées à un traumatisme crânien, à une infection tel que les méningites, aux pathologies vasculaires tel que les hémorragies méningées, les thrombophlébites cérébrales ou encore aux anomalies intracrâniennes non vasculaire tel que les tumeurs cérébrales.

L'obsession du médecin face à un tableau de céphalalgie sera de repérer les "drapeaux rouges" évocateurs de céphalées secondaires potentiellement graves. Parmi elles, l'hémorragie méningée est une urgence neuro-vasculaire particulièrement redoutée.

L'hémorragie méningée (HM) ou hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est définie par un saignement dans l'espace sous-arachnoïdien, qui se situe entre l'arachnoïde et la pie-mère. Cette zone est normalement remplie de liquide céphalo-rachidien (LCR).

L'anévrisme cérébral rend compte d'environ 85% des HSA non traumatiques.

C'est une pathologie grave, caractérisée par une mortalité de 50% et une dépendance fonctionnelle d'un tiers des survivants. Le risque d'un nouveau saignement en l'absence de traitement de l'anévrisme rompu et le vasospasme sont en grande partie responsables de ce mauvais pronostic [5].

L'incidence annuelle en France est estimée à 5/100 000 patients-année, avec une prédominance de sujets de moins de 55 ans et de femmes [6].

Les HSA représentent environ 1 à 2% des céphalées conduisant au SAU [7] et un tiers des HSA se présentent par une céphalée isolée [8].

La « céphalée brutale » reste le maître symptôme incontesté de l'hémorragie méningée bien que peu de données n'en fassent formellement la preuve [9].

Les critères d'Ottawa rapportés ci dessous sont une aide diagnostique pour suspecter une HSA.

1-	Age > 40 ans
2-	Douleur cervicale
3-	Perte de connaissance
4-	Facteur déclenchant : effort
5-	Céphalée en coup de tonnerre
6-	Limitation de la flexion cervicale

Tableau 1 : Critères d'Ottawa, positif si score ≥ 1

La présence de l'un des 6 critères justifie la réalisation d'explorations à la recherche d'une HSA. Cette règle s'applique aux patients de plus de 15 ans présentant une céphalée sévère, non traumatique, ayant atteint son intensité maximale en moins d'une heure. Elle n'est pas applicable en cas de déficit neurologique, d'antécédent d'HSA, d'anévrisme, de tumeur cérébrale ou de céphalées récurrentes (≥ 3 en ≥ 6 mois) [10].

2. Démarche diagnostique devant un tableau de céphalée

Des recommandations ont été élaborées en juin 2016 à la demande de la Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées (SFEMC) et de la Société Française de Neurologie (SFN) concernant la prise en charge des céphalées en urgence.

Il y est énoncé que les céphalées de début brutal et/ou inhabituelles doivent être considérées comme des céphalées secondaires jusqu'à preuve du contraire et justifient la réalisation d'examen complémentaires en urgence [11].

On rappelle que tout patient ayant présenté une céphalée répondant à l'un des critères de la règle d'Ottawa doit être pris en charge comme une suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne jusqu'à preuve du contraire [12].

Chez les patients présentant une céphalée et un examen neurologique normal, un scanner cérébral négatif dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes est très sensible pour exclure l'HSA anévrysmale. Le scanner doit être techniquement adéquat et interprété par un radiologue expérimenté. La sensibilité du scanner cérébral non injecté est de 100% si celui-ci est effectué dans les 6 heures. Celle-ci diminue néanmoins à 85,7% si l'imagerie est effectuée après 6 heures [13].

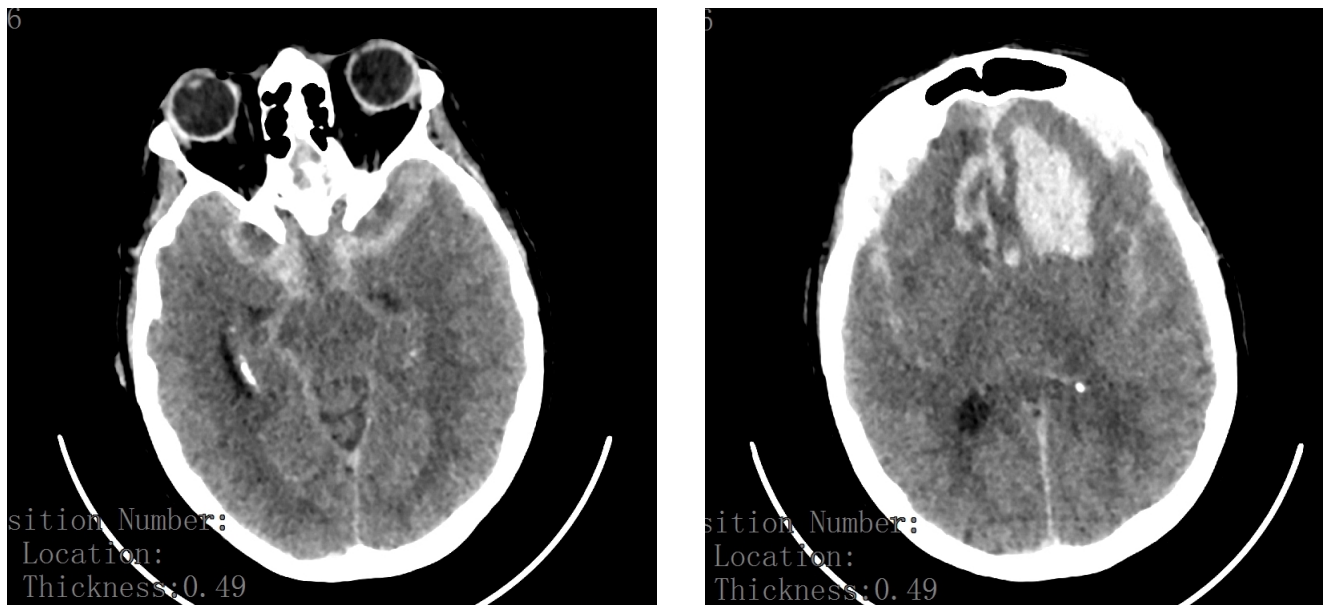


Figure 1 : Scanner cérébral en coupes axiales, non injecté, mettant en évidence une hyperdensité spontanée des espaces sous-arachnoïdiens avec hématoème intra-parenchymateux frontal interne gauche [grade Fisher IV] (examen réalisé avec un Scanner Révolution Général Electrics à l'HIA Sainte Anne)

La réalisation d'un angioscanner cérébral doit être associée de manière systématique si aucune hémorragie n'est visualisée spontanément.

Devant une suspicion d'HSA, si l'imagerie ne permet pas d'obtenir un diagnostic, la ponction lombaire doit être réalisée de manière systématique, même si les céphalées ont disparu [10].

La xanthochromie est présente dans 100 % des cas d'HSA anévrismales lorsque le LCR est prélevé entre 12 heures et 14 jours du début des symptômes et analysé en spectrophotométrie [14,15].

Devant le tableau d'une céphalée inhabituelle présente ou aggravée depuis moins de 7 jours une imagerie doit être rapidement réalisée. Il est recommandé de réaliser une IRM encéphalique ou à défaut si l'accès à l'IRM n'est pas aisé, un scanner cérébral sans puis avec injection de produit de contraste. Si l'imagerie n'apporte pas d'élément diagnostique, une ponction lombaire devra être discutée à la recherche d'une méningite ou d'un trouble de la pression du LCR [10].

Ainsi, l'on constate que l'exploration des céphalées récentes laisse une place importante à la réalisation d'imageries cérébrales et de ponctions lombaires [Annexe 1].

Or le scanner cérébral reste un examen irradiant.

La ponction lombaire, geste invasif, peut comporter des faux positifs (ponction traumatique). Le taux de syndrome post PL, malgré l'utilisation étendue des aiguilles fines atraumatiques, est de 6%. Ce taux varie en particulier selon l'expérience de l'opérateur [16].

Qui plus est, ces examens prolongent significativement le temps de séjour aux urgences [17].

3. La protéine S100β

La protéine S100β fait partie de la famille des protéines de liaison du calcium intracytosolique. La dénomination de « protéine S100 » lui vient de sa solubilité dans une solution saturée (100%) de sulfate d'ammonium. Elle désigne les dimères contenant au moins une sous-unité β.

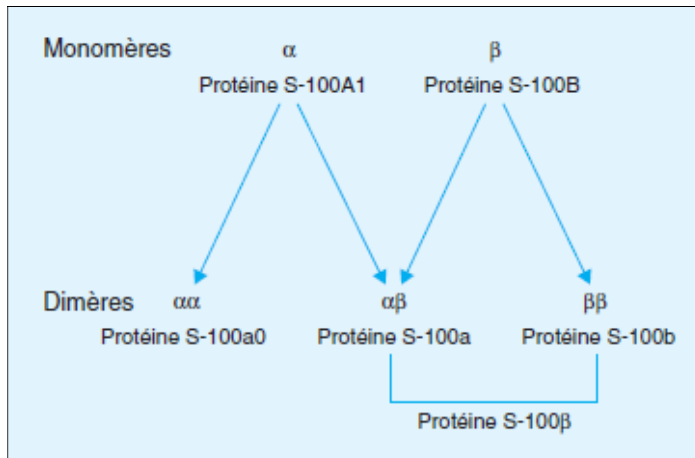


Figure 2 : Dénomination conventionnelle des sous-unités constitutives des protéines S100 et des dimères formés par l'association de ces sous-unités

Elle est quasi-sélectivement synthétisée par les astrocytes du système nerveux central, très faiblement par les mélanocytes, adipocytes, chondrocytes... Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures et son élimination s'effectue par voie rénale [18,19].

Son intérêt en biologie clinique est lié à sa libération au niveau extracellulaire soit lorsque son gène est surexprimé (Trisomie 21, maladie d'Alzheimer, maladie de Creutzfeldt-Jakob, sclérose en plaques, glioblastome ou mélanome), soit au cours d'un état de souffrance, d'origine vasculaire ou traumatique, du tissu cérébral (traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral...) [20].

Plusieurs études ont mis en avant l'intérêt du dosage de la protéine S100β comme marqueur biologique de tri pour le diagnostic du traumatisme crânien léger.

En 2006 [21]: les auteurs avaient montré une valeur prédictive négative (VPN) de 99,7% avec un seuil à 0.10μg/L pour éliminer la présence de lésions cérébrales. Le délai de prélèvement de la protéine S100β devait être inférieur à 3 heures après le traumatisme crânien léger compte tenu de la demi-vie estimée à 120 minutes.

De nombreuses études se sont montrées très en faveur de l'utilisation du dosage de la protéine S100β dans l'évaluation des patients suite à un traumatisme crânien léger. Il est par ailleurs intégré dans les recommandations de prise en charge des TCL en Scandinavie [22].

La survenue d'une hémorragie intracérébrale conduit à une élévation significative de la concentration de la protéine S100β dans le LCR et le plasma.

Lors de l'HSA par rupture anévrysmale, la protéine S100 β augmente proportionnellement à la sévérité de l'hémorragie et est corrélée au pronostic à six mois. De plus une augmentation secondaire de la concentration plasmatique est prédictive d'un vasospasme [6,23].

Ainsi la protéine S100 β peut s'intégrer dans le monitoring multimodal des patients ayant une HSA d'origine anévrysmale selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation [6].

L'utilisation de ce biomarqueur a été étudiée dans le cadre des migraines. Les taux sériques de PS100 β étaient significativement diminués chez le groupe des patients migraineux. Néanmoins les mesures de la PS100 β ont été faites seulement pendant les périodes sans céphalées [24].

Dans la littérature nous n'avons retrouvé aucune étude sur l'intérêt du dosage de la protéine S100 β dans les céphalées intenses.

4. Les objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer si le dosage de la protéine S100 β présente un intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses (définies par une EN supérieure ou égale à 6) en estimant la valeur prédictive négative de la protéine S100 β permettant d'exclure une hémorragie sous-arachnoïdienne ou une hémorragie intracérébrale.

Nos objectifs secondaires sont:

- Définir la fréquence d'hématome intracrânien et d'hémorragie sous-arachnoïdienne chez les patients se présentant pour des céphalées intenses;
- Définir la fréquence d'hémorragies intracérébrales chez des patients migraineux connus se présentant pour des céphalées intenses;
- Evaluer le nombre de scanners cérébraux et de ponctions lombaires qui seraient évitées;
- Evaluer le nombre de complications liées à la ponction lombaire qui pourraient être évitées.

Matériel et Méthodes

1. Le cadre et la population

Une étude des performances d'un test diagnostique, avec recueil prospectif, non randomisée, multicentrique, a été réalisée au niveau des hôpitaux d'instruction des armées (HIA) de la plateforme SUD - HIA Sainte Anne et HIA Laveran; et du Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon (CHITS) - centre hospitalier Sainte Musse.

L'inclusion des patients a débuté le 1er septembre 2018. Elle est actuellement toujours en cours.

Ont été inclus tout patient se présentant au service d'accueil des urgences pour une céphalée intense non traumatique de moins de 3 heures.

Une céphalée intense était ici définie comme une céphalée avec une échelle numérique d'évaluation de la douleur (EN) supérieure ou égale à 6/10.

Si l'évaluation de la douleur par EN n'était pas disponible, les patients dont le score de Glasgow était inférieur à 8, avec notion de céphalée ayant précédé le coma, ont été inclus.

Les patients ayant une pathologie liée à une élévation attendue du taux de la protéine S100 β n'ont pas été inclus (Maladie d'Alzheimer, Maladie de Creutzfeld-Jacob, SEP, tumeurs cérébrales, Trisomie 21 ou mélanome), ainsi que les personnes ayant des céphalées après traumatisme crânien.

Tout patient se présentant au service d'accueil et de traitement des urgences répondant aux critères d'éligibilité de l'étude, se voyait proposer de participer à la recherche.

En se basant sur une prévalence de survenue des HIC ou HSA de 5% chez les patients admis aux urgences pour céphalées intenses, le nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence une spécificité de la PS100 β de 95% (avec marge d'erreur de 3%), a été fixé à 213. En ajoutant une marge de 15% de retrait de consentement le nombre de patient à inclure a été fixé à 250.

2. Le protocole de l'étude

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, le consentement éclairé du patient ou de la personne de confiance, de la famille ou du représentant légal (selon les cas) a été recueilli.

La mise en œuvre de l'étude a été approuvée par un CPP (référence 2018/16), à l'occasion de l'examen du protocole.

Après accord du patient, un tube de sang supplémentaire spécifique à la recherche a été prélevé lors du prélèvement fait dans le cadre de son suivi afin de doser la protéine S100 β .

L'analyse quantitative in vitro de la protéine S100 β a été déterminée dans le sérum humain par électrochimiluminescence sur l'analyseur Cobas e601 de Roche Diagnostics. Les prélèvements sanguins réalisés à l'HIA Laveran et au centre hospitalier Sainte Musse ont été centrifugés, aliquotés et congelés afin d'être transportés et analysés au laboratoire de l'hôpital d'instruction des armées de Sainte Anne.

Le stockage à -20°C de la PS100β est recommandé sur maximum 2-3 mois [25]. Les analyses des échantillons étaient réalisées avant ce délai.

Les résultats des imageries réalisées dans le cadre de son suivi ont été également recueillis. Pour les patients inclus ne devant pas bénéficier d'un TDM dans le cadre de leur prise en charge, un scanner cérébral non injecté (TDM Révolution Général Electric) a été réalisé dans le cadre de la recherche. Il était alors interprété par un radiologue sénior, comme tous les autres scanners cérébraux réalisés en pratique courante, au sein de chaque centre.

La participation à la recherche prenait fin une fois le scanner réalisé.

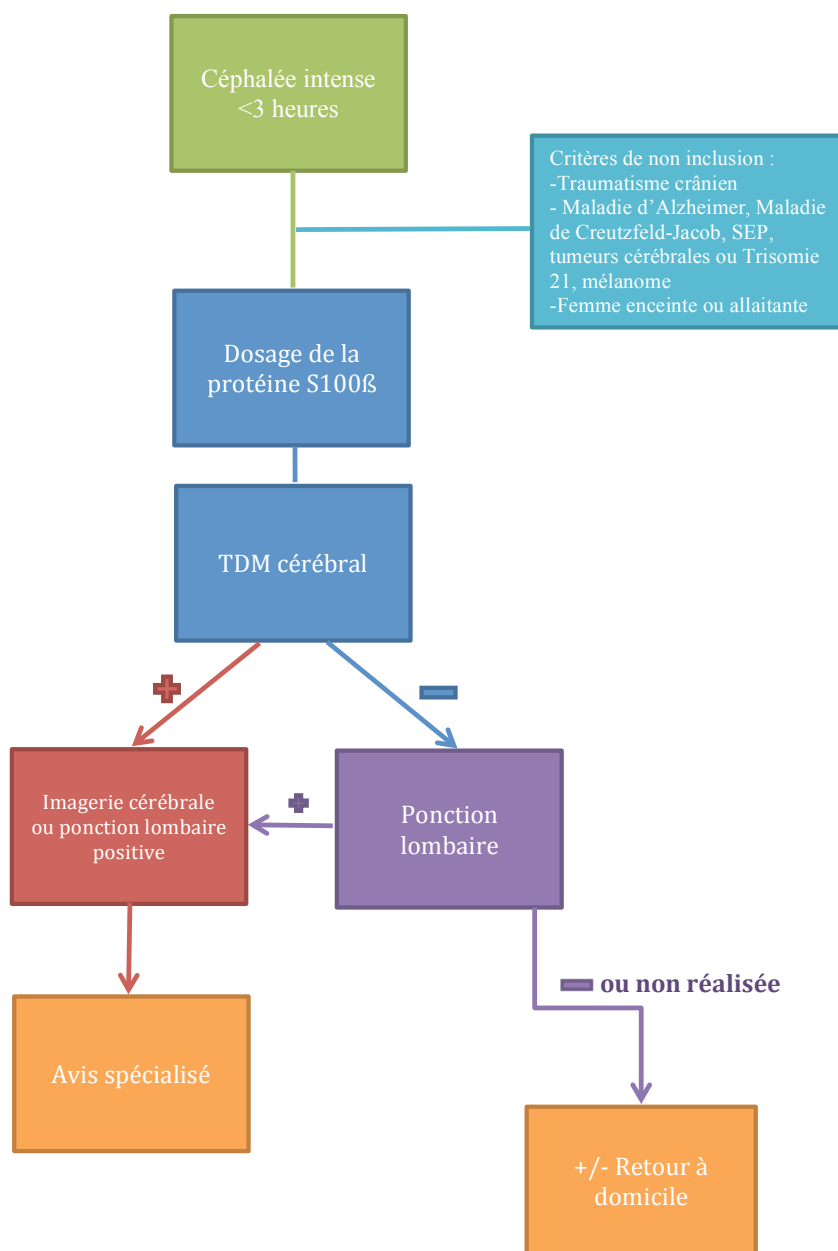


Figure 3 : Schéma du parcours des patients inclus dans l'étude PS100β

Des livrets blancs ont été présentés et distribués dans chaque centre. Ceux-ci contenaient en outre les CRF ou cahiers d'observations [Annexe 2].

Ils reprenaient les critères d'éligibilité à l'étude (critères d'inclusion et de non inclusion), le consentement et toutes les informations à recueillir dans le cadre de l'étude.

Les données recueillies concernaient:

- les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe)
- les antécédents dont:
 - Le diabète défini comme une pathologie diagnostiquée pour laquelle un traitement est initié
 - La migraine définie comme une pathologie diagnostiquée pour laquelle un traitement de crise ou de fond est initié
 - Les céphalées chroniques définies comme des céphalées survenant plus d'une fois par semaine, hors migraine
 - Un traumatisme crânien récent (moins de 48h)
- les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique :
 - horaire du début des symptômes
 - score de la douleur initiale sur l'EN
 - score de Glasgow
 - constantes (TAS, TAD et température)
 - présence d'une raideur méningée, d'un déficit focal, de vomissements
- les examens complémentaires :
 - résultats du scanner (précision apportée si scanner réalisé spécifiquement pour la recherche)
 - résultats de la ponction lombaire si réalisée
 - résultats du dosage de la protéine S100 β et son horaire de prélèvement
 - complications éventuelles liées à la ponction lombaire

Les CRF papiers étaient dupliqués. Une copie était gardée par le centre investigateur. Les autres copies après monitoring du dossier étaient alors transmises pour saisir informatiquement les données. Les résultats des données étaient donc analysés a posteriori.

3. Définitions des variables

Le critère d'évaluation principal était un taux de PS100β inférieur à 0.10μg/L comme valeur prédictive négative d'une lésion hémorragique intracrânienne.

Les critères secondaires de jugement étaient:

- Fréquence des hématomes intracrâniens et des hémorragies sous-arachnoïdiennes chez les patients se présentant pour des céphalées intenses;
- Fréquence des hémorragies intracérébrales chez des patients migraineux connus se présentant pour céphalées intenses;
- Proportion, parmi les patients éligibles à la ponction lombaire selon l'algorithme en vigueur, de ceux ayant un scanner normal et une PS100β inférieure à 0,10μg/L;
- Proportion, parmi les patients éligibles au scanner cérébral selon l'algorithme en vigueur, de ceux ayant un scanner normal et une PS100β inférieure à 0,10μg/l.

L'évaluation du nombre de complications liées aux ponctions lombaires évitées a été réalisée en comparant le nombre de complications chez les patients ayant une PS100β inférieure à la valeur de 0,10 μg/L et un TDM cérébral normal sur le nombre de patients inclus dans l'étude.

4. Analyse statistique

Les logiciels R et Stata ont été utilisés.

L'analyse a été réalisée chez l'ensemble des sujets volontaires évaluables. Les volontaires évaluables étaient les patients remplissant les critères d'inclusion, et ayant bénéficié à la fois du dosage de la PS100β et du scanner cérébral.

Chaque patient étant son propre témoin, il n'y a pas eu de randomisation. Les données manquantes n'ont pas été imputées.

Une analyse intermédiaire a été conduite après l'inclusion de 34 patients.

Une analyse descriptive de la population d'étude a été menée en termes de sexe, d'âge, d'antécédents et de tableau clinique. Les tests de comparaison qui ont été réalisés étaient des tests Wilcoxon avec un risque de première espèce de 5%.

Dans le cadre de l'analyse du critère de jugement primaire, la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) et le rapport de vraisemblance négative (RVN) ont été calculées pour la PS100β au seuil de 0.10μg/L, le scanner cérébral constituant le gold standard.

Dans le cadre de l'analyse des critères de jugement secondaires ont été calculés :

- l'incidence des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des hémorragies intracérébrales;
- l'incidence des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des hémorragies intracérébrales chez des patients migraineux connus;
- la proportion, parmi les patients éligibles à la ponction lombaire selon l'algorithme en vigueur, de ceux ayant un scanner et une PS100β négatifs ;
- la proportion, parmi les patients éligibles à la ponction lombaire selon l'algorithme en vigueur, de ceux ayant un scanner négatif et une PS100β positive ;
- le nombre de complications survenues lors des ponctions lombaires.

Résultats

1. Analyse Descriptive

Initialement 34 patients ont été inclus au 09/05/2019. Trois patients sont sortis d'étude du à la présence d'un critère de non inclusion. Il s'agissait d'une femme enceinte, d'un patient dont le bilan sanguin n'a pu être prélevé et d'un patient n'ayant pas eu de scanner cérébral.

La population totale de l'analyse intermédiaire de l'étude s'élevait ainsi à 31 patients. Parmi ces patients 4 HSA ont été diagnostiquées.

L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques sont résumés en tables dans l'annexe 3.

1.1. Données démographiques

La population était composée de 21 femmes (soit 67,74%) et de 10 hommes (soit 32,26%).

Le sex-ratio était donc de 2,1.

L'âge moyen des patients inclus était de 48ans. Les âges extrêmes étaient 21 et 80 ans.

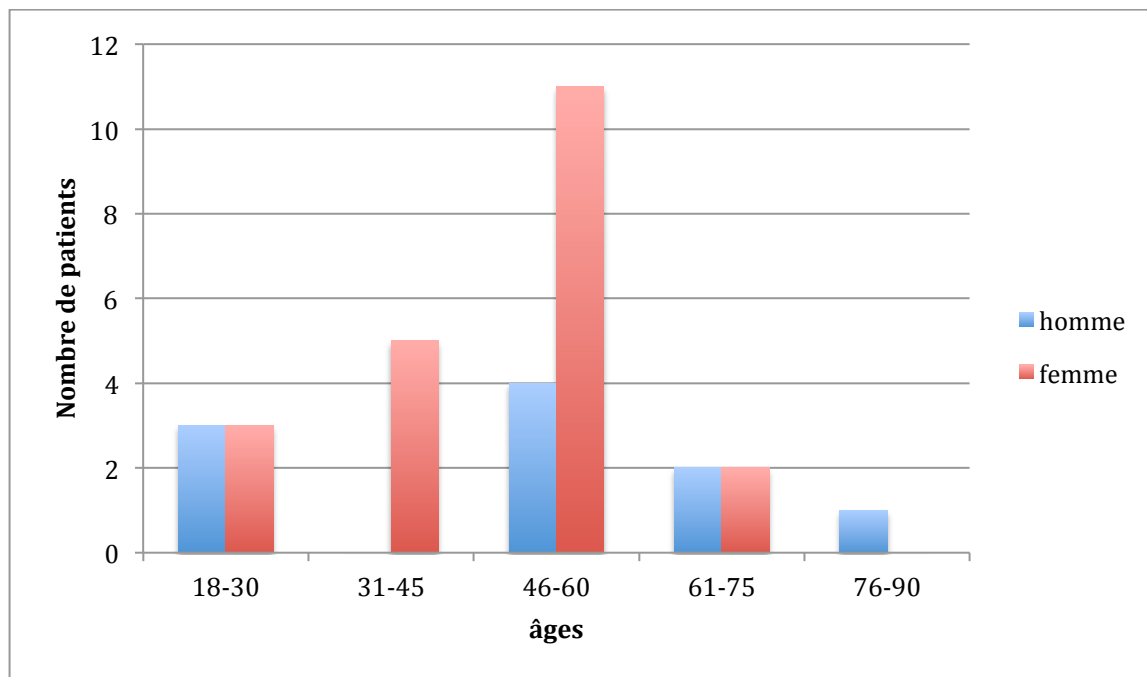


Figure 4 : Répartition des âges de la population étudiée en fonction du sexe

Il est montré dans notre population céphalalgique consultant au service des urgences une nette proportion de femme entre 31 et 60 ans.

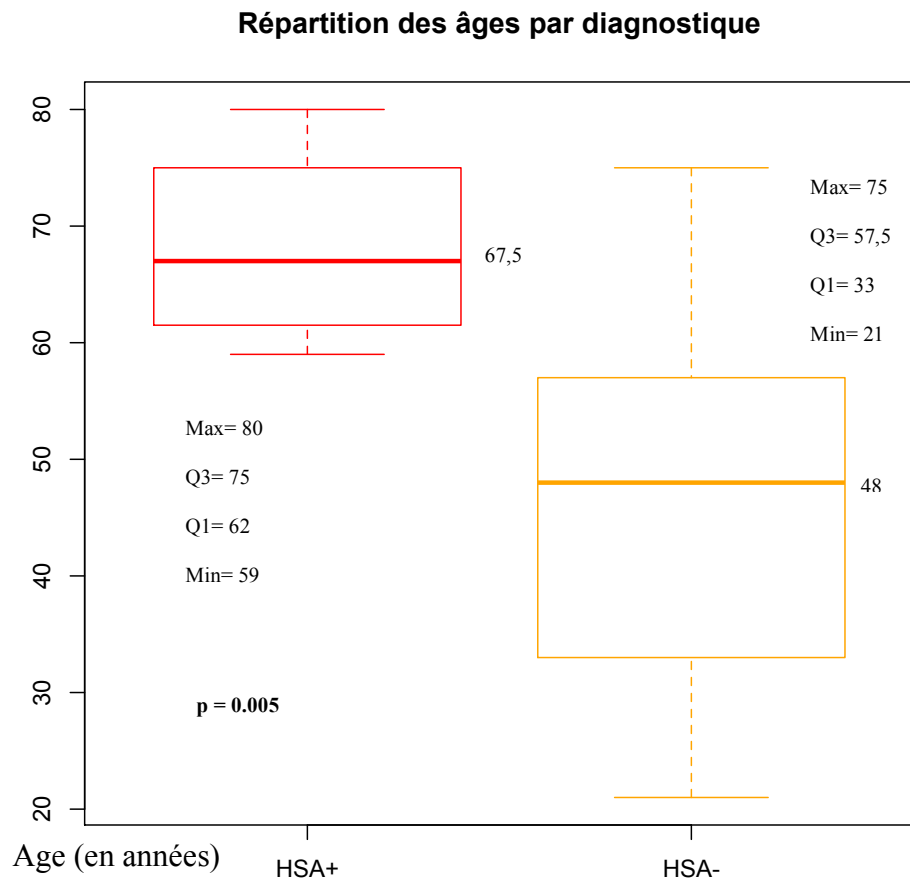


Figure 5 : Boîte à moustaches décrivant la répartition des âges selon le diagnostique d'HSA

L'âge moyen des patients ayant une HSA est de 68ans (médiane à 67,5) contre 45 ans (médiane à 48) chez les patients sans HSA. Cette différence est significative avec une p-value < 0,05 après comparaisons des moyennes par le Test de Wilcoxon.

Tous les patients ayant eu présenté une HSA était des hommes.

1.2 Antécédents

Deux patients étaient diabétiques soit 6,45% de la population.

Sur les 31 inclusions 7 étaient migraineux connus soit 22,58% de la population et toutes étaient des femmes.

Aucun antécédent de céphalées chroniques hors migraine n'a été relevé.

1.3 Données cliniques

> La douleur

Le score d'évaluation numérique de la douleur était compris entre 6 et 10.

Sur les 31 patients un cas n'avait pas de donnée pour l'évaluation de la douleur car le Glasgow initial était inférieur à 8.

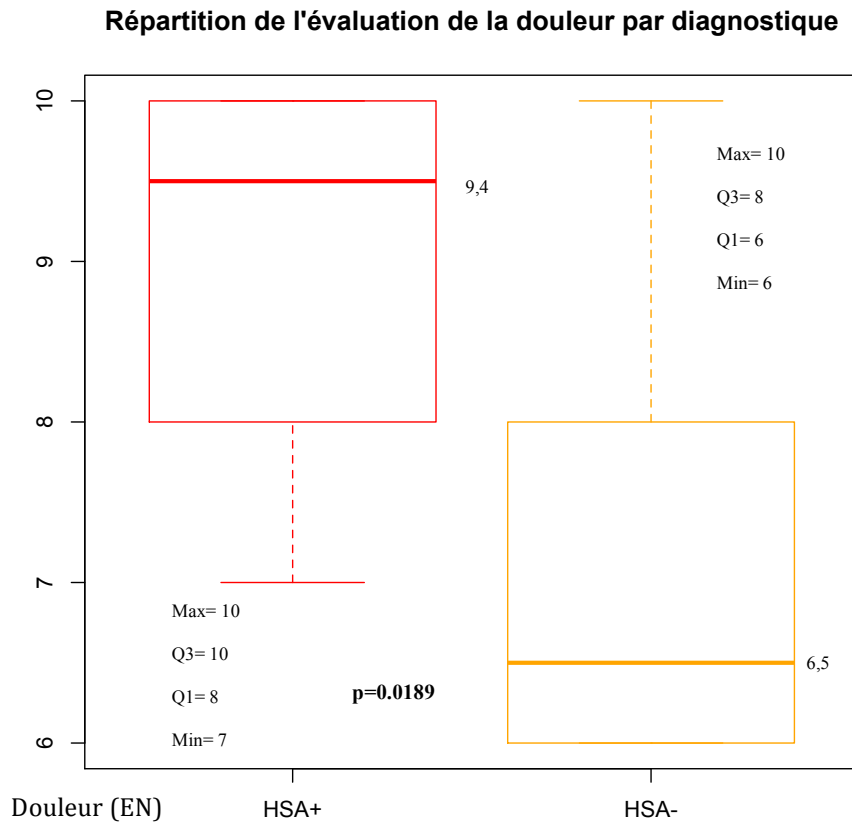


Figure 6 : Boîte à moustaches décrivant la répartition de l'évaluation de la douleur selon le diagnostique d'HSA

La moyenne de douleur selon l'EN était à 9, avec un écart type compris entre 7 et 10, quand il y a avait bien une HSA retrouvée au scanner cérébral.

La moyenne de douleur selon l'EN était à 6,2, avec un écart type compris entre 6 et 10, quand le scanner ne retrouvait pas d'anomalies significatives.

Cette différence est significative avec une p-value < 0,05 après comparaisons des moyennes par le Test de Wilcoxon.

➤ Le Glasgow

Sur les 31 patients inclus, 2 patients présentaient un score de Glasgow altéré.

Un patient avait été inclut avec un score de Glasgow initial à 3. Le scanner ne retrouvant pas d'anomalies.

Sur les 4 patients présentant une HSA un cas a été initialement côté avec un score de Glasgow à 11.

➤ La Symptomatologie

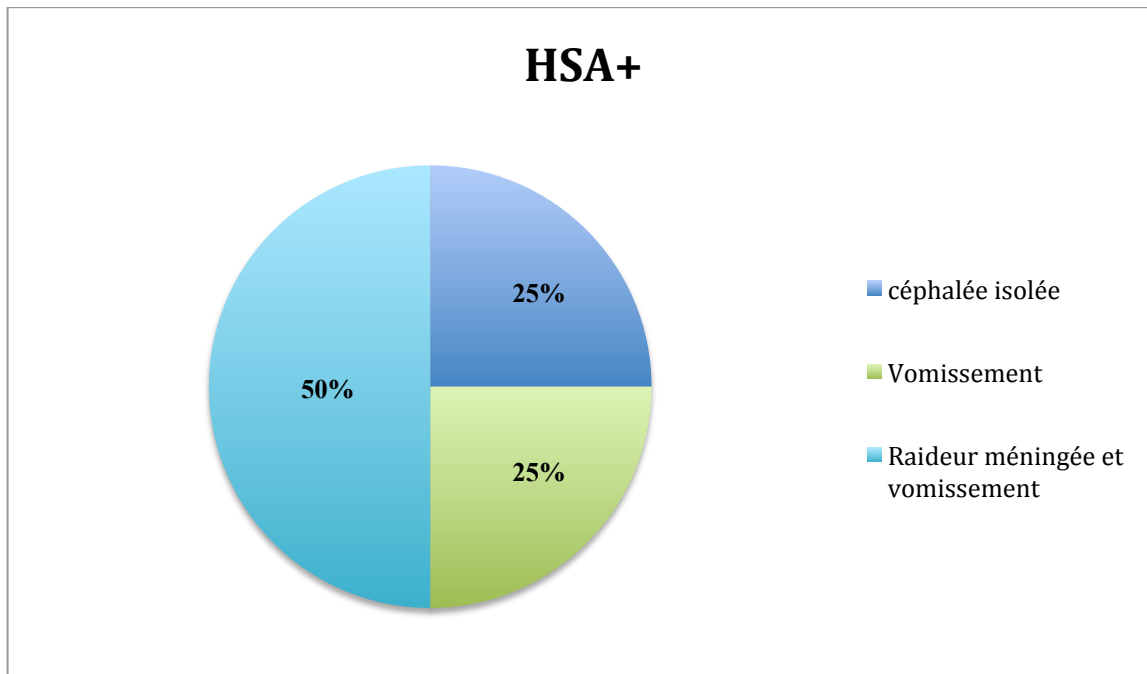


Figure 7 : Répartition de la symptomatologie chez les patients présentant une HSA

En analysant les données sur la présentation clinique nous pouvons constater que la moitié des hémorragies sous-arachnoïdiennes présentaient une association de signes cliniques avec céphalée, raideur méningée et vomissement.

Un cas d'HSA s'était présentait avec une céphalée isolée.

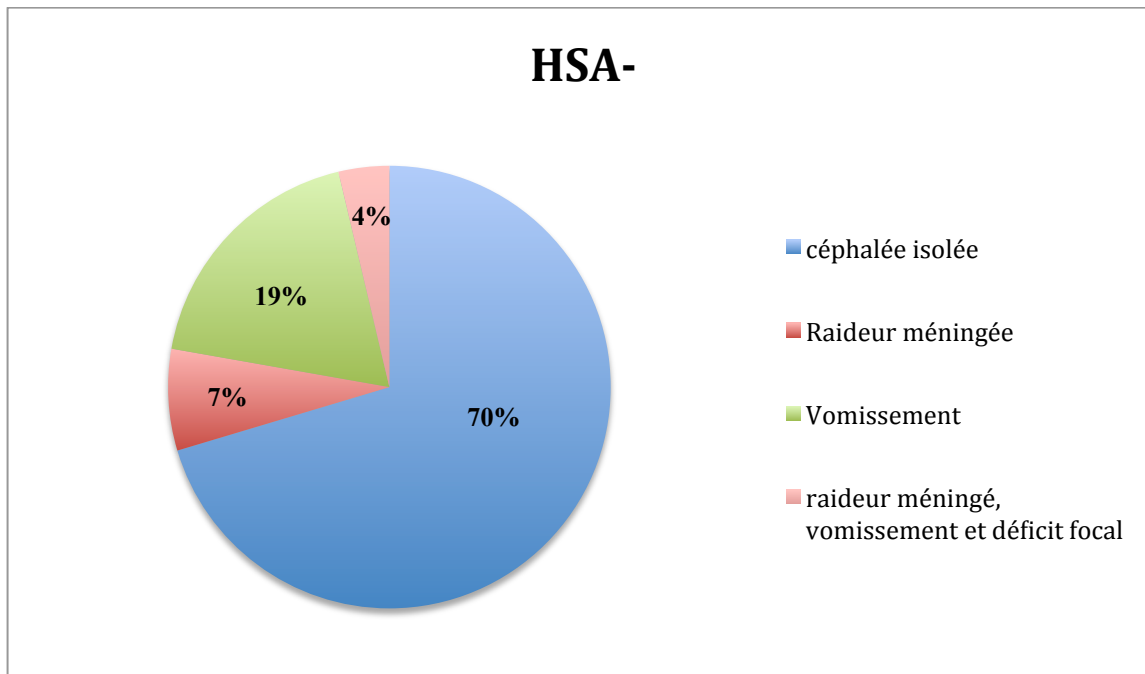


Figure 8 : Répartition de la symptomatologie chez les patients indemnes d'HSA

Parmi les patients indemnes d'hémorragies intracrâniennes, la majorité se présentait avec une céphalée isolée (19 patients au total).

Un patient s'est présenté avec tableau clinique associant une raideur méningée, des vomissements et un déficit focalisé. Néanmoins les examens complémentaires (scanner cérébral puis IRM) n'ont pas révélés de lésions significatives.

➤ La Température

La température moyenne était de 36,7°C. Aucun patient fébrile ou hypotherme n'a été répertorié dans cette analyse intermédiaire.

➤ La Tension artérielle

Sur les 31 patients inclus, 14 avaient une tension artérielle systolique et/ou diastolique élevée sans antécédents d'hypertension artérielle connue.

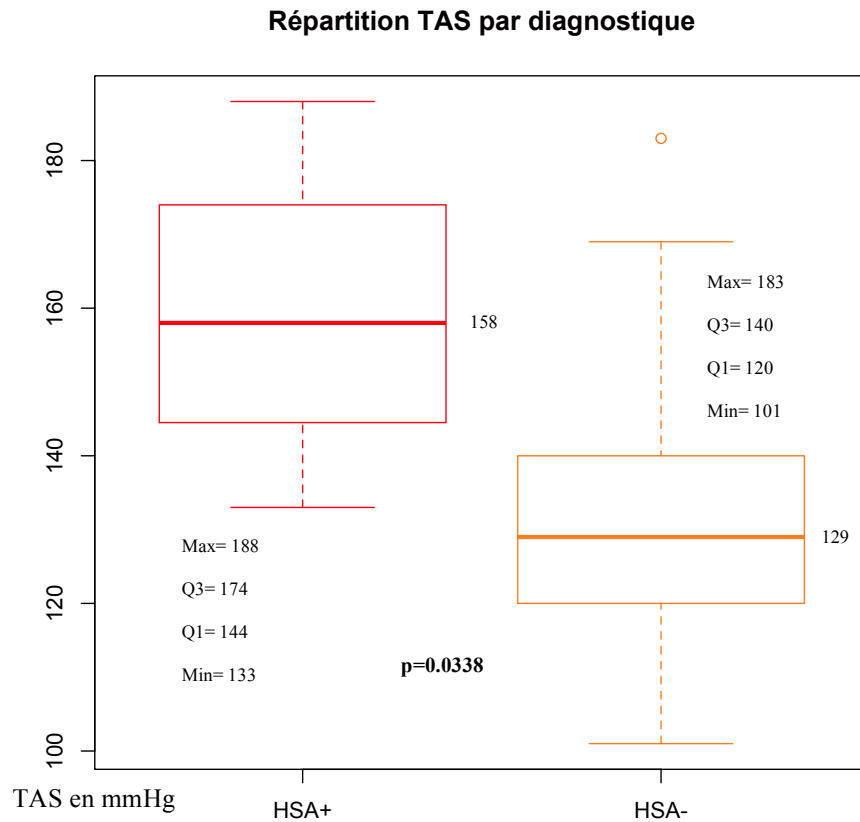


Figure 9 : Boîte à moustaches décrivant la répartition de la TAS selon le diagnostique d'HSA

Sur les 4 patients présentant une HSA 100% avait un chiffre de la tension artérielle élevé (systolique et/ou diastolique) avec une médiane de la TAS à 158mmHg.

Sur les 27 autres patients, 10 étaient hypertendus soit 33% des patients indemnes d'HSA. La médiane de la TAS était à 129mmHg.

Cette différence est significative avec une p-value < 0,05 pour la TAS après comparaisons des moyennes par le Test de Wilcoxon.

Après comparaisons des TAD la différence était non significative avec une p-value à 0.19.

2. Analyse du critère de jugement principal

PS100β \ Lésions	Absence de lésion hémorragique intracérébrale	Présence de lésion hémorragique intracérébrale	Total
Taux de PS100β inférieur ou égal à 0.10μg/L	25 80.65%	3 9.68%	28 90%
Taux de PS100β supérieur à 0.10μg/L	2 6.45%	1 3.23%	3 10%
Total	27 87.10%	4 12.90%	31 100%

Table 2 : Lésions hémorragiques intracérébrales en fonction du seuil de PS100β

Pour un seuil à 0,10μg/L nous obtenons une sensibilité du dosage de la PS100β de 25% et une spécificité de 92,6%.

La valeur prédictive positive calculée est de 33,33%.

La valeur prédictive négative est de 0,89 soit 89% [intervalle de confiance à 95 % IC = 0.78 à 1], ce qui signifie que le patient a 89% de chance de ne pas présenter de lésions hémorragiques intracérébrales quand le taux de PS100β est inférieur ou égal à 0.10μg/L.

Le rapport de vraisemblance négatif, définit comme le rapport entre la probabilité de présenter un taux de PS100β inférieur ou égal à 0.10μg/L quand la personne a une lésion hémorragique intracérébrale et la probabilité de présenter un taux de PS100β inférieur ou égal à 0.10μg/L quand la personne n'a pas de lésions hémorragiques intracérébrales, est élevé (RVN = 0.81 [0.32 ; 1.29]).

Ainsi il y a 1,1 fois plus de chance d'avoir une PS100β inférieure à 0,10μg/L quand le patient ne présente pas d'HSA. Cette modification est minime.

3. Analyse des critères secondaires

3.1 Résultats des examens par imagerie

4 patients sur 31 patients évalués (12.9%) ont eu un scanner réalisé uniquement dans le cadre de la recherche dont 1 patient avec une migraine à l'entrée de l'étude. Les 27 autres patients (87.1%) ont eu un scanner qui a été réalisé dans leur prise en charge habituelle.

Au total 4 patients ont eu une hémorragie sous-arachnoïdienne. La fréquence d'hémorragie sous arachnoïdienne chez les patients se présentant pour des céphalées intenses est de **12,9%** dans notre étude. Aucun hématome intracrânien, sous durale ou extra durale n'a été retrouvé lors des imageries.

Statistiques	TDM fait dans le cadre de la Recherche		HSA		Hématome intracrânien	HSD	HED
	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
N (%)	4 (12.9%)	27 (87.1%)	4 (12.9%)	27 (87.1%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)

Table 3 : Résultats imagerie (tous les patients, N=31)

Aucune hémorragie intracérébrale n'a été retrouvée chez des patients migraineux connus se présentant pour céphalées intenses.

Parmi les 27 patients ayant eu un scanner dans le cadre de la pratique courante, 21 patients (77.78%) ont eu un scanner normal et un taux de PS100 β inférieur à 0.10 μ g/L. L'utilisation de ce seuil de PS100 β aurait donc pu permettre d'éviter, jusqu'ici, 77,78% des scanners réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle.

3.2 Résultats des ponctions lombaires

Sur les 31 patients évalués, 5 patients ont bénéficié d'une ponction lombaire (16.13%). Parmi ces 5 patients aucun n'a eu de complication suite à cet examen.

La totalité de ces patients ont présenté un scanner normal et une valeur de la PS100 β inférieur à 0.10 μ g/L. Ces 5 ponctions lombaires auraient pu être évitées en s'appuyant sur le seuil de PS100 β étudié.

3.3 Délai de prélèvements de la PS100 β

Le délai moyen de prélèvement sanguin de la protéine S100 β était de 2heures et 9minutes.

Trois patients avaient un scanner cérébral retrouvant une HSA avec un taux de PS100 β inférieure à la valeur seuil. Le délai moyen de ces prélèvements sanguins était de 1heure et 51 minutes.

Discussion

1. Interprétation des résultats

L'analyse descriptive de notre population incluse a permis de mettre en lumière certaines données.

Tout d'abord notre population était représentative de la population céphalalgique en France avec une majorité de femmes et un âge médian à 48ans.

La moyenne d'âge des patients présentant une HSA était plus élevée significativement que la moyenne d'âge des patients indemnes de lésions intracérébrales. Tous les cas d'HSA étaient des hommes.

La douleur cotée sur l'échelle numérique de 6 à 10 dans notre étude était significativement plus élevée chez les patients présentant une HSA.

L'association de signes cliniques tels que la raideur méningée et les vomissements étaient très en faveur de la présence d'une HSA.

Enfin l'hypertension artérielle systolique était significativement plus élevée chez les patients présentant une HSA. Cette donnée n'est pas décrite dans les critères d'Ottawa de l'HSA.

En ce qui concerne l'hypothèse principale de notre étude, l'analyse intermédiaire à 31 patients suggère que le dosage de la protéine S100 β ne montre pas d'intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses.

En effet sur les 32 patients inclus nous avons retrouvés 4 HSA. Parmi celle-ci 3 avaient un taux de PS100 β inférieure à la valeur seuil. Potentiellement ces trois patients n'auraient pas bénéficiés de scanner cérébral si seul le taux de PS100 β avait été pris en compte.

La valeur prédictive négative de la PS100 β , retrouvée dans notre analyse intermédiaire en comparaison au scanner cérébral n'est pas assez élevée pour exclure une hémorragie intracrânienne chez les patients se présentant avec un tableau de céphalées intenses. On considère qu'un RVN supérieur à 0,5 n'est pas pertinent cliniquement. Cette valeur élevée du RVN retrouvée dans notre étude s'explique entre autre par une faible sensibilité (Se=25%) en utilisant un seuil de PS100 β inférieur ou égal à 0.10 μ g/L.

L'analyse des délais de prélèvement sanguin n'a pas révélé de différence avec les dosages des faux négatifs.

Pour les objectifs secondaires de notre étude, nous retrouvons une fréquence plus élevée qu'attendue d'hémorragie sous arachnoïdienne chez les patients se présentant pour des céphalées intenses. Ceci peut être expliqué en partie par la forte dominance de patients inclus à l'HIA Sainte Anne, centre de référence des urgences neurologiques vasculaires du département. Ainsi les patients présentant une clinique plutôt évocatrice d'hémorragie intracrânienne sont orientés en priorité vers ce centre de référence, qui dispose d'un plateau de neuro-radiologie interventionnelle.

2. Limites

Notre étude présente plusieurs limites.

Il s'agit d'une analyse intermédiaire effectuée sur 31 patients. La taille de notre échantillon est tel que nous n'atteignons pas le nombre de sujet nécessaire pour conclure statistiquement sur notre hypothèse.

Néanmoins l'hémorragie sous arachnoïdienne étant une pathologie grave avec un risque de mortalité élevé, le bio-marqueur qui pourrait surseoir au scanner cérébral doit avoir au moins une aussi bonne valeur prédictive négative que le gold standard. L'objectif étant de ne pas manquer un diagnostique d'HSA. Or nous retrouvons dans notre étude trois cas d'HSA avec un dosage de la protéine S100 β inférieur à la valeur seuil. Ces résultats sont donc en faveur d'un refus de l'hypothèse initiale.

Par ailleurs notre étude est multi centrique mais seulement un patient a été inclus à l'HIA Laveran et 6 au Centre Hospitalier Sainte Musse sur les 31 patients. Ceci peut s'expliquer pour deux raisons. Premièrement l'HIA Sainte Anne est un centre de référence des urgences neurologiques vasculaires et reçoit en priorité des patients au tableau clinique évocateur. Deuxièmement la présence des initiateurs du projet PS100 β au sein même des urgences de l'HIA Sainte Anne a renforcé l'information transmise au personnel médical et paramédical.

Cette différence peut entrainer un biais par effet centre. Néanmoins le design de l'étude permet de limiter ce biais puisque la prise en charge des céphalées intenses était codifiée par la réalisation systématique d'un scanner cérébral et du dosage de la protéine S100 β .

Seulement un patient avec un Glasgow inférieur à 8 a été inclut dans notre étude. Nous n'avons pas pu analyser l'utilisation de la PS100 β dans le cadre de la prise en charge de patient ayant présenté une céphalée avant un coma. Ceci peut s'expliquer en partie car ces cas graves nécessitent une prise en charge urgente et l'inclusion dans l'étude de la PS100 β a souvent été omise.

3. Dans la Littérature

D'autres études ont établis des protocoles sensiblement similaires au notre.

Entre autre une étude prospective de 2014 a comparée les taux de protéine S100 β chez les patients se présentant pour vertiges aigus de moins de 6 heures. Une IRM cérébrale était systématiquement réalisée chez les patients inclus. Les valeurs sériques médianes de S100 β étaient significativement différentes entre les groupes IRM négatifs et IRM positifs. Les taux sériques de la PS100 β étaient associés à la présence de causes centrales du vertige sur l'IRM cérébrale. Cependant, dans l'analyse ROC, un taux de PS100 β supérieur à 30pg/mL retrouvait une sensibilité de 83,9% et une spécificité de 51,0%. Ainsi ils n'étaient pas suffisants pour exclure les candidats à l'IRM cérébrale [26].

Certaines études recherchant l'intérêt du dosage de la protéine S100 β dans la prise en charge des TCL ont retrouvés des faux négatifs (scanners cérébraux pathologiques et taux de PS100 β négatif).

Une méta-analyse de 2010 [27] a retenu 12 articles éligibles avec un total de 2264 patients. Dans ce groupe total 6 faux négatifs ont été retrouvés.

Il s'agissait de 2 hémorragies sous-arachnoïdiennes traumatiques minimes, 2 fractures du crâne, 1 patient avec une contusion cérébrale et 1 patient avec un hématome sous-dural aigu. Seul ce dernier présentait un résultat de tomodensitométrie cliniquement pertinent.

Les auteurs retenaient un seuil de 0,10 μ g/L tout comme dans notre étude. Aucune explication physiopathologique n'a été mise en évidence pour expliquer ces faux négatifs. Néanmoins les auteurs ont mis en avant la nécessité d'un dosage de la protéine S100 β dans les 3 heures suivant le traumatisme crânien du fait d'une demi-vie courte.

Une étude observationnelle prospective française de 2011 a comparée scanner et taux plasmatiques de PS100 β pour 1 560 patients [28].

Différents cut-off ont été étudiés. Aucun faux négatif n'a été retrouvé avec une valeur seuil de 0,10 μ g/L. Avec un cut-off de 0,12 μ g/L seul un patient jeune, alcoolisé (alcoolémie à 3.0g/L), a eu un résultat positif à la tomodensitométrie: une pétéchie cérébrale. Aucun soin neurochirurgical n'était requis. Le délai entre le traumatisme et le prélèvement de sang était de 120 minutes.

Par ailleurs aucun lien entre taux de protéine S100 β et intoxication alcoolique n'a été retrouvé [29].

D'autres bio-marqueurs ont été étudiés à l'instar de la GFAP (Glial fibrillary acidic protein). Une étude a particulièrement retenue notre attention. Cette étude de 2018 incluait 63 patients présentant une hémorragie cérébrale traumatique et/ou des fractures du crâne ou une hémorragie cérébrale non traumatique et 30 sujets contrôle en bonne santé. Au total 6 patients présentant une HSA non traumatique avait été inclus. Les concentrations de GFAP et de S100 β étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une lésion cérébrale traumatique ou non traumatique que chez les individus en bonne santé. La conclusion des auteurs était que les taux sériques de ces bio-marqueurs pourraient constituer une alternative à la tomographie par ordinateur pour le diagnostic de lésion cérébrale. Néanmoins l'analyse ne constituait pas une étude de performance de test et le sous groupe des HSA non traumatiques était comparé uniquement au groupe hémorragie cérébrale traumatique et/ou fractures du crâne [30].

Un autre bio marqueur est souvent évoqué et comparé à la protéine S100 β . Il s'agit de la NSE (neuron-specific enolase). La concentration sérique de la NSE est corrélée à la gravité clinique et au volume des contusions retrouvées au scanner cérébral chez les patients ayant subi un traumatisme crânien mineur à grave [31]. Son rôle pronostique dans le suivi des patients présentant une hémorragie sous arachnoïdiennes (détection de vasospasmes et accidents ischémiques) a aussi été étudié. En comparaison à la protéine S100 β dans cette indication, le dosage sanguin de la NSE se révèle un moins bon outil diagnostique [32,33]. Nous n'avons pas retrouvé d'études recherchant son intérêt dans le diagnostique précoce d'hémorragies sous arachnoïdiennes.

4. Perspectives

L'inclusion de patients dans notre étude est actuellement toujours en cours.

L'analyse finale avec un échantillon suffisant devra permettre de conclure statistiquement et définitivement sur notre hypothèse initiale.

L'utilisation d'une courbe ROC afin de déterminer un meilleur seuil pour le taux de PS100 β est envisagée. Cependant, d'avantage de patient (notamment des patients avec lésions hémorragiques intracrâniennes) sont nécessaires pour effectuer cette analyse, c'est pourquoi celle-ci n'a pas eu lieu lors de cette première analyse intermédiaire.

D'une manière générale, un plus grand nombre de patient permettrait une estimation plus précise de notre valeur prédictive négative et du rapport de vraisemblance négatif.

La NSE et de la GFAP sont souvent comparés et associés à la protéine S100 β dans la recherche des complications neurologiques vasculaires. Ces bio-marqueurs pourraient bénéficier d'études de performance de test dans le cadre de la prise en charge des céphalées intenses.

CONCLUSION

Il s'agit à notre connaissance de la première étude souhaitant étudier l'intérêt du dosage la protéine S100 β dans la stratégie diagnostic des céphalées.

Ces résultats préliminaires retrouvent une valeur prédictive négative du dosage de la protéine S100 β avec comme seuil discriminant inférieur ou égal à 0,10 μ g/L, insuffisante en comparaison au gold standard qu'est le scanner cérébral dans le diagnostic des hémorragies intracrâniennes.

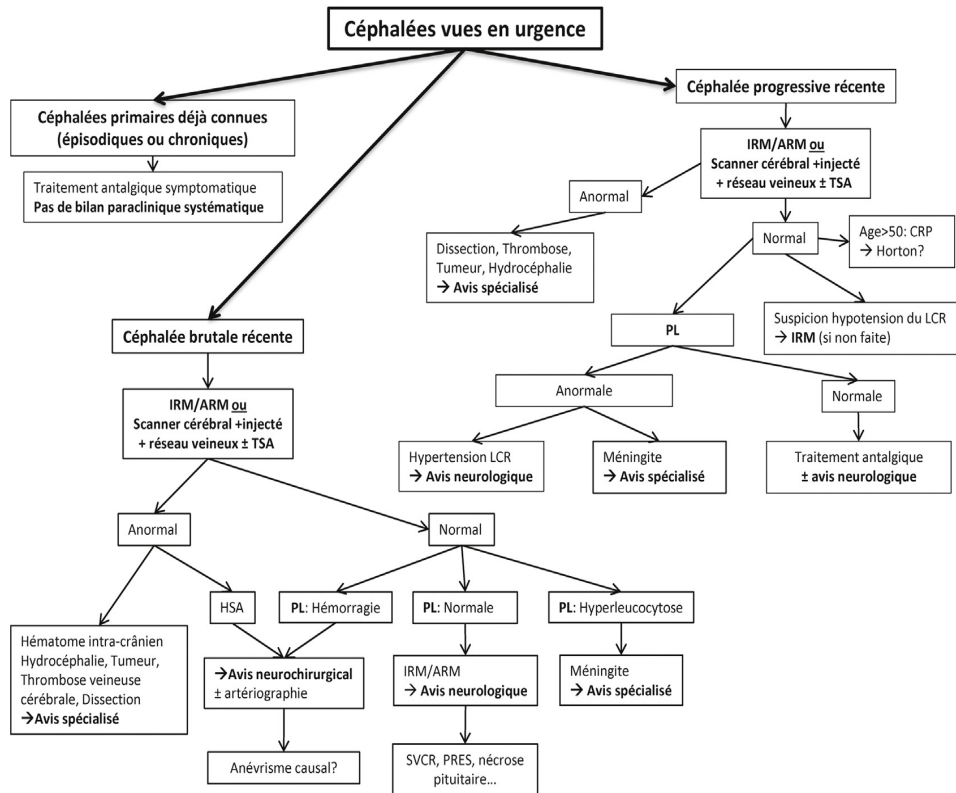
Le rapport de vraisemblance négatif permet de situer la pertinence clinique de l'utilisation de notre seuil de PS100 β . Celui-ci est supérieur à 0,5 ce qui est dû, notamment, à une faible sensibilité avec le seuil utilisé. Selon le rapport de vraisemblance négatif, celui ci n'est pas pertinent actuellement. Un nombre de sujet plus important permettra d'établir une courbe ROC afin de déterminer s'il existe un meilleur seuil pour la protéine PS100 β .

Ces résultats montrent encore que l'utilisation de la PS100 β permettrait de s'affranchir de plus de 77% des scanners et des ponctions lombaires effectuées. De la même façon, ces chiffres sont à interpréter avec prudence étant donné le faible nombre de patients évalués. Un plus grand nombre de patients permettra de définir plus précisément les taux obtenus.

En conclusion, l'inclusion de patients dans notre étude doit se poursuivre et une deuxième analyse est planifiée après l'évaluation de 100 patients.

ANNEXES

Annexe 1



Annexe 1 : Schéma de la stratégie diagnostique des céphalées vues en urgence tirée des recommandations françaises de juin 2016

Annexe 2

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __



Cahier d'observation

Perspectives d'amélioration sur la prise en charge des céphalées intenses aux urgences liées à l'utilisation d'un bio-marqueur: la protéine S100B

180

Numéro de protocole : 2017-CHITS-07

Centre: |__| - Patient: |__| / |__| - N° d'inclusion : |__|_|__|
1^{ère} lettre du nom / 1^{ère} lettre du prénom

Promoteur :

Centre hospitalier intercommunal de Toulon La Seyne sur Mer
54, rue Henri Sainte Claire Deville CS 31412 TOULON CEDEX,
Téléphone : 04 94 14 53 00 / Télécopie 04 94 14 53 01

Investigateur Principal:

Dr Aurélien RENARD
Service des Urgences
HIA Sainte Anne
Adresse : 2 Boulevard Sainte Anne, 83800 Toulon

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __

Date de la visite :	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Heure de prise en charge en SAU * :	_ _ h _ _

*NB :La prise en charge au SAU est définie comme l'enregistrement au SAU. La céphalée doit avoir moins de 3 heures à cette heure-là sinon critère de non inclusion. Prélèvement sanguin dans l'heure suivant l'heure de prise en charge en SAU sinon critère de non inclusion

CRITERES D'ELIGIBILITE A L'ETUDE

A / Critères d'inclusion

Toutes les cases « oui » doivent être cochées pour pouvoir inclure le patient	OUI	NON
Homme ou femme âgé de plus de 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se présentant au service d'accueil des urgences pour une céphalée intense non traumatique de moins de 3 heures. Une céphalée intense est ici définie comme une céphalée avec une échelle numérique d'évaluation de la douleur (EN) supérieure ou égale à 6/10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Possibilité de réaliser le prélèvement sanguin pour la recherche dans l'heure suivant l'admission aux urgences	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN supérieur à 6 ou Glasgow inférieur à 8 (uniquement si EN initial non disponible)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentement éclairé et écrit du patient ou personne de confiance ou proche ou famille ou représentant légal (selon les cas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B / Critères de non inclusion

Toutes les cases « non » doivent être cochées pour pouvoir inclure le patient	OUI	NON
Personne ayant des céphalées après traumatisme crânien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femme enceinte ou allaitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personnes ayant une pathologie liées à une élévation attendue du taux de la protéine S100B : Maladie d'Alzheimer, Maladie de Creutzfeld-Jacob, SEP, tumeurs cérébrales ou de Trisomie 21, mélanome. (hors diabète)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non affiliation à un régime de Sécurité Sociale (bénéficiaire ou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __

ayant droit)		
Personne sous mesure de protection judiciaire (tutelle, curatelle...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait influencer sur les résultats de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONSENTEMENT

Patient apte à consentir: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
SI OUI :				
Consentement patient : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date et heure de signature du consentement :	<table border="1"> <tr> <td> _ _ / _ _ / _ _ _ _ </td> </tr> <tr> <td> _ _ h _ _ </td> </tr> </table>	_ _ / _ _ / _ _ _ _	_ _ h _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _				
_ _ h _ _				
Si NON:				
Présence de la personne de confiance ou proche ou famille ou représentant légal	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
S I O U I , P R E S E N C E	Consentement proche: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date et heure de signature du consentement de cette personne:	<table border="1"> <tr> <td> _ _ / _ _ / _ _ _ _ </td> </tr> <tr> <td> _ _ h _ _ </td> </tr> </table>	_ _ / _ _ / _ _ _ _	_ _ h _ _
	_ _ / _ _ / _ _ _ _			
	_ _ h _ _			
	Accord du patient pour la poursuite de la recherche: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date et heure de signature du consentement de poursuite du patient:	<table border="1"> <tr> <td> _ _ / _ _ / _ _ _ _ </td> </tr> <tr> <td> _ _ h _ _ </td> </tr> </table>	_ _ / _ _ / _ _ _ _	_ _ h _ _
_ _ / _ _ / _ _ _ _				
_ _ h _ _				
Le patient s'oppose à l'utilisation des données déjà recueillies :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			

Le patient souhaite-t-il être informé des résultats globaux de l'étude ? Oui Non

DEMOGRAPHIE

Date de naissance	I__I__ / I__I__I__I__ (mois / année)
Age	I__I__ I ans
Sexe	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme

ANTECEDENTS

Diabète	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Migraine	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Céphalées chroniques si rapportées par le patient	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : <input type="checkbox"/> Algie vasculaire de la face <input type="checkbox"/> Névralgie <input type="checkbox"/> Autres, précisez en clair :
Traumatisme crânien récent (moins de 48h)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, critère de non inclusion

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __

DONNEES CLINIQUES

Céphalée intense	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si non, critère de non inclusion
Début de la céphalée Date : Heure :	<p>l__l__ / l__l__ / l__l__l__l__ (jour / mois / année)</p> <p>l__l__ h l__l__</p>
Céphalée intense de moins de 3 H à l'heure de prise en charge au SAU	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si non, critère de non inclusion
EN initiale	l__l__ / 10
Score GCS	<p>Y:</p> <p>V:</p> <p>M:</p> <p>Total score:</p>
raideur méningée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
déficit focal	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
vomissements	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Tension Artérielle Diastolique	l__l__l__
Tension Artérielle Systolique	l__l__l__
Température	l__l__ , l__l__ °C

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __

Scanner réalisé spécifiquement pour la recherche (non fait habituellement)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Résultats du TDM	<p>Lésion(s) hémorragique(s) sous arachnoïdienne <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Hématome intracranien <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Hématome sous dural <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Hémorragie extra durale <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Autres <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si Oui, précisez en clair :</p>
Ponction Lombar au cours du séjour	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Complications liées à la ponction lombaire	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, préciser :</p>

PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES POUR LA RECHERCHE

Le prélèvement biologique pour la recherche a-t-il été réalisé ? : Oui Non

Heure de prélèvement |_|_| h |_|_| (maximum 1H après l'heure de début de prise en charge au SAU)

Centre: __ - Patient: __ / __ - N° d'inclusion : __ __ __

FIN DE PARTICIPATION

➤ **Dernier jour de participation à l'étude :** |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_|
h |_|_|

➤ Etude poursuivie à son terme Oui Non

Si non, précisez en cochant les cases suivantes :

Retrait de consentement du patient Oui Non

Si oui à quelle date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_| h |_|_|

Le patient accepte-il l'utilisation de ses données déjà recueillies ? Oui Non

Retrait de consentement de la personne de confiance Oui Non

Si oui à quelle date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_| h |_|_|

Accepte-t-il/elle l'utilisation des données déjà recueillies ? Oui Non

Consentement de poursuite du patient non accepté Oui Non

Si oui à quelle date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_| h |_|_|

Le patient accepte-t-il l'utilisation de ses données déjà recueillies ? Oui Non

Consentement de poursuite du proche non accepté Oui Non

Si oui à quelle date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_| h |_|_|

Le patient accepte-t-il l'utilisation de ses données déjà recueillies ? Oui Non

Apparition d'un critère de non-inclusion

Décès.

Date du décès : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| à |_|_| h |_|_|

Motif :

Autre. Précisez :

Commentaires :

Je soussigné(e) Dr, certifie que les données retranscrites dans le cahier d'observation sont conformes au dossier médical du sujet.

Date: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|

Signature:

Annexe 3

Statistiques	Age	Score EN	Score Glasgow	TAD (mmHg)	TAS (mmHg)	Température (°C)
Moyenne (écart-type)	48.42 (15.89)	7.27 (1.41)	14.48 (2.25)	85.81 (14.93)	135.29 (21.33)	36.71 (0.57)
Médiane [minimum; maximum]	51 [21; 80]	7 [6; 10]	15 [3; 15]	84 [66; 121]	133 [101;188]	36.8 [35.2; 37.8]

Table 4a : Caractéristiques démographiques et cliniques de base

	Sexe		Diabète		Migraine		Céphalées chroniques	Raideurs méningées		Déficit focal		Vomissement	
	M	F	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
N (%)	10 (32.26%)	21 (67.74%)	2 (6.45%)	29 (93.55%)	7 (22.58%)	24 (77.42%)	31 (100%)	6 (19.35%)	25 (80.65%)	1 (3.23%)	30 (96.77%)	9 (29.03%)	22 (70.97%)

Table 4b : Caractéristiques démographiques et cliniques de base

Références

1. OMS | Céphalées [Internet]. WHO. [cité 11 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/fr/>
2. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2006;77(3):385-7.
3. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA, Thomas TL, Decker WW, American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med*. oct 2008;52(4):407-36.
4. The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
5. Hémorragie méningée [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/hemorragie-meningee>
6. Hémorragie méningée [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/hemorragie-meningee>
7. Chu KH, Howell TE, Keijzers G, Furyk JS, Eley RM, Kinnear FB, et al. Acute Headache Presentations to the Emergency Department: A Statewide Cross-sectional Study. *Acad Emerg Med*. 1 janv 2017;24(1):53-62.
8. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Gijn J van. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 nov 1998;65(5):791-3.
9. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007;369(9558):306-318.
10. Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E, Bozzolo E, Gilard V, Tollard E, et al. Recommandations pour la prise en charge d'une céphalée en urgence. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 1 févr 2018;19(1):4-16.
11. Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E, Bozzolo E, Gilard V, Tollard E, et al. French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2016;172(6-7):350-60.
12. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical Decision Rules to Rule Out Subarachnoid Hemorrhage for Acute Headache. *JAMA*. 25 sept 2013;310(12):1248-55.

13. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Émond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 18 juill 2011;343:d4277.
14. Perry JJ, Sivilotti ML, Stiell IG, Wells GA, Raymond J, Mortensen M, et al. Should spectrophotometry be used to identify xanthochromia in the cerebrospinal fluid of alert patients suspected of having subarachnoid hemorrhage? *Stroke*. oct 2006;37(10):2467-72.
15. Wood MJ, Dimeski G, Nowitzke AM. CSF spectrophotometry in the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 1 févr 2005;12(2):142-6.
16. Barreras P, Benavides DR, Barreras JF, Pardo CA, Jani A, Faigle R, et al. A dedicated lumbar puncture clinic: performance and short-term patient outcomes. *J Neurol*. 1 oct 2017;264(10):2075-80.
17. Marti CA, Grosgrurin O, Dami FT, Rutz P, Carron PN, Rutschmann OT. Médecine d'urgence. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8(323):36-40.
18. Beaudoux J-L, Dequen L, Foglietti M-J. La protéine S-100beta : un nouveau marqueur biologique de pathologie cérébrale. *Ann Biol Clin (Paris)*. 22 juin 1999;57(3):261-72.
19. Bouvier D. Intérêt du dosage de la protéine S100B dans la traumatologie crânienne sévère ou modérée. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mars 2013;71(2):145-50.
20. Benabdesselam O, Ziani S, Beaudoux J. La protéine S-100B: biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës. *Spectra Biol*. 2007;158:40.
21. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer K-J, Kroetz M, Mussack T, Kanz K-G, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock Augusta Ga*. mai 2006;25(5):446-53.
22. 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*. 2013;11(1):50.
23. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudoux JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis Value of Plasma S100B Protein Levels after Subarachnoid Aneurysmal Hemorrhage. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 avr 2006;104(4):658-66.
24. Celikbilek A, Sabah S, Tanik N, Ak H, Atalay T, Yilmaz N. Is serum S100B protein an useful biomarker in migraine? *Neurol Sci*. août 2014;35(8):1197-201.

25. Beaudeau J-L, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti M-J. Influence of Hemolysis on the Measurement of S-100 β Protein and Neuron-specific Enolase Plasma Concentrations during Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Chem*. 1 juill 2000;46(7):989-90.
26. Kartal AG, Yılmaz S, Yaka E, Pekdemir M, Sarısoy HT, Çekmen MB, et al. Diagnostic Value of S100B Protein in the Differential Diagnosis of Acute Vertigo in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 21(7):736-41.
27. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(4):228-40.
28. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi LR, et al. S 100B Protein as a Screening Tool for the Early Assessment of Minor Head Injury. In 2012.
29. 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;21:52.
30. Aydin I, Algin A, Poyraz MK, Yumrutas O. Diagnostic value of serum glial fibrillary acidic protein and S100B serum levels in emergency medicine patients with traumatic versus nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Niger J Clin Pract*. 1 déc 2018;21(12):1645.
31. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115(3-4):106-11.
32. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:560305.
33. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. janv 2010;22(1):21-31.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



Perspectives d'amélioration de la prise en charge des céphalées intenses aux urgences liées à l'utilisation d'un bio-marqueur : la protéine S100β

Introduction:

La stratégie diagnostique des hémorragies intracérébrales révélées par des céphalées repose aujourd'hui principalement sur le couple scanner cérébral et ponction lombaire. Or ces examens complémentaires sont pourvoyeurs d'effets secondaires et prolongent significativement le temps de séjour aux urgences. La protéine S100β est un bio-marqueur qui a montré son intérêt dans le diagnostic d'élimination des hémorragies intracrâniennes chez le traumatisé crânien léger. L'objectif de notre étude est d'évaluer si le dosage de la protéine S100β présente un intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses (définies par une échelle numérique supérieure ou égale à 6) en estimant la valeur prédictive négative de la protéine S100β permettant d'exclure une hémorragie sous-arachnoïdienne ou une hémorragie intracérébrale.

Méthode:

Une étude des performances d'un test diagnostique, avec recueil prospectif, non randomisée, multicentrique, a été réalisée au niveau des hôpitaux d'instruction des armées (HIA) Sainte Anne et Laveran; et du centre hospitalier Sainte Musse. Ont été inclus tout patient se présentant au service d'accueil des urgences pour une céphalée intense non traumatique de moins de 3 heures. Ceux-ci ont bénéficié systématiquement d'un dosage de la protéine S100β et de la réalisation d'un scanner cérébral considéré comme le gold standard. Les données recueillies incluaient les données biographiques, les antécédents, la clinique et les résultats des examens complémentaires (biomarqueur, scanner cérébral et ponction lombaire si elle avait été réalisée). Une analyse intermédiaire a été réalisée sur 31 patients inclus.

Résultats:

La population analysée comprenait 21 femmes et 10 hommes pour une moyenne d'âge de 48 ans (intervalle [21-80 ans]). Au total 4 patients ont eu une hémorragie sous-arachnoïdienne soit une fréquence de 12,9% dans notre étude. Après comparaison des données recueillies entre le groupe malade et les patients indemnes d'HSA, une différence statistiquement significative a été retrouvée sur l'âge, l'évaluation de la douleur et la tension artérielle systolique. La valeur prédictive négative du dosage de la protéine S100β avec comme seuil discriminant inférieur ou égal à 0,10μg/L dans le diagnostic d'élimination d'une hémorragie intracrânienne était de 89% [intervalle de confiance à 95% IC = 0.78 à 1].

Conclusion:

L'analyse intermédiaire à 31 patients suggère actuellement que le dosage de la protéine S100β avec pour seuil discriminant 0,10μg/L ne montre pas d'intérêt dans la stratégie de prise en charge des céphalées intenses.

Mots-clés:

Protéine S100β, céphalée, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie intracérébrale.

Introduction:

The strategy for diagnosing intracerebral haemorrhage revealed by headache is now mainly based on the cerebral scanner and lumbar puncture pair. However, these procedures are not without adverse effects and significantly prolong the time spent in the emergency room. The S100β protein is a bio-marker that has shown promise in the diagnosis of elimination of intracerebral hemorrhage in mild traumatic brain injury. The objective of our study is to evaluate the interest of dosing the S100β protein in the management strategy of intense headaches (defined by an numerical scale greater than or equal to 6) by estimating the negative predictive value of the protein S100β to exclude subarachnoid or intracranial haemorrhage.

Method:

A prospective, nonrandomized, multicentric study of the performance of a diagnostic test, was carried out in the HIA Sainte Anne and Laveran; and Sainte Musse Hospital Center. Every patient admitted to the emergency department for an intense, non-traumatic headache of less than 3 hours was included. These patients have all benefited from an assay of the S100β protein and the realization of a brain scanner, considered as gold standard. The data collected included biographical data, medical history, the clinical state and the results of any complementary examination (biomarker, brain scan and lumbar puncture if it was performed). An interim analysis was performed on 31 patients.

Results:

The population analyzed included 21 women and 10 men for an average age of 48 years (range [21-80 years]). A total of 4 patients had subarachnoid haemorrhage for a frequency of 12.9% in our study. After comparing the data collected between the sick group and the SHA-free patients, a statistically significant difference was found in age, pain assessment, and SBP. The negative predictive value of the S100β protein assay with a discriminatory threshold of 0.10μg/l or less in the diagnosis of elimination of intracranial hemorrhage was 89% [95% confidence interval CI = 0.78 to 1].

Conclusion:

The 31-patient interim analysis currently suggests that assaying the S100β protein with a 0.10 μg/L discriminatory threshold is not of interest in the management strategy of severe headache.

Keywords:

Protein S100β, headache, subarachnoid haemorrhage, intracerebral hemorrhage.