



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNÉE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 21 septembre 2022 à Poitiers
par **Mme Gaëlle Souquiere**

Evaluation de l'intérêt de la Protéine P S 100 Bêta pour l'exclusion du diagnostic d'accident vasculaire cérébral chez les patients hors délai de thrombolyse et thrombectomie

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Olivier Mimoz, Professeur des universités - Praticien Hospitalier

Membres :

Monsieur le Docteur Jérémy Guenezan, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur Matthias Lamy, Praticien Hospitalier

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas Deboevere, Praticien Hospitalier



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNÉE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 21 septembre 2022 à Poitiers
par **Mme Gaëlle Souquiere**

Evaluation de l'intérêt de la Protéine P S 100 Bêta pour l'exclusion du diagnostic d'accident vasculaire cérébral chez les patients hors délai de thrombolyse et thrombectomie

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Olivier Mimoz, Professeur des universités - Praticien Hospitalier

Membres :

Monsieur le Docteur Jérémy Guenezan, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur Matthias Lamy, Praticien Hospitalier

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas Deboevere, Praticien Hospitalier

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive (**retraite au 01/01/2022**)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie (**en mission 1an a/c du 12/07/2021**)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

J'adresse tous mes remerciements à **Monsieur le Professeur Olivier Mimoz**, qui a accepté de me faire l'honneur de présider ce jury. Je lui témoigne ici mon plus profond respect.

J'exprime ma gratitude à **Monsieur le Docteur Jérémy Guenezan**, qui me fait l'honneur de juger ce travail, après m'avoir aidée à élaborer et mettre en place le protocole de cette étude. Je le remercie également pour l'écoute attentive dont il a fait preuve à mon égard pendant l'internat, et pour ses enseignements.

Je remercie **Monsieur le Docteur Matthias Lamy**, de bien vouloir me faire l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement **Monsieur le Docteur Nicolas Deboevere**, pour avoir accepté de me faire l'honneur de diriger ce travail de thèse, pour m'avoir prodigué des conseils, consacré du temps et pour ses encouragements au cours de ces dernières années.

Messieurs les membres du jury, veuillez être assurés de ma sincère reconnaissance.

Dédicaces

Je remercie les différents maîtres de stage qui se sont succédés pour me former tout au long de mes études de médecine.

Je pense notamment à ma tutrice, le Docteur Marie Dubocage, qui m'a prodigué des conseils au fil de mon internat.

Un remerciement particulier aux services d'urgence de Niort et de Poitiers, qui m'ont beaucoup apporté tant sur le plan personnel que professionnel. Une pensée également pour les urgences de Lens, qui m'ont fait découvrir la médecine d'urgence et transmis la passion de cette spécialité.

Un remerciement chaleureux au Professeur Nadine Houede et au Docteur Philippe Pourquier, qui ont su éveiller mon intérêt pour la médecine et qui m'ont encouragée à suivre cette voie qui a suscité chez moi une véritable vocation.

Un grand merci à :

- Mes amis d'enfance : Glenn, Gaëlle, Arnaud, Clément, Thomas. On ne se voit pas aussi souvent que je le souhaiterais, mais notre amitié a résisté à l'éloignement géographique
- Mes amies de la faculté de médecine : Lorraine, Solène, Chloé, Katell. J'ai la tête remplie de souvenirs de nos aventures communes. Je pense fort à vous, et j'ai hâte de célébrer ce moment avec vous à Lille.
- Mes amis de la « Team » : Olivia, qui m'a initiée au milieu associatif, m'a écoutée et conseillée dans mes nombreuses péripéties ; Clément qui m'a suivie vers la médecine d'urgence poitevine et avec qui j'ai surmonté les épreuves de l'internat ; Enrique, mon co équipier de cardiologie, indéfectible soutien dans les moments difficiles, partenaire hilarant des moments plus joyeux ; et Martin, véritable élément moteur dans l'organisation des retrouvailles du groupe
- Capucine et Romain : une année de collaboration très formatrice, pas toujours fructueuse mais riche en émotions. Je suis très heureuse de vous avoir rencontrés, et encore plus heureuse d'être devenue votre amie
- Marine, toujours présente pour affronter les moments de doutes

- Mes co-internes qui ont été d'un très grand soutien et qui ont égayé mes journées de stage : Manon en cardiologie, Victoria et Cathy en réanimation

Un remerciement affectueux à ma marraine, Laure, présente à mes côtés ce jours, comme pour tous les évènements importants de ma vie.

Et enfin, je ne saurais pas comment exprimer toute ma gratitude et mon amour pour mes parents, Paul et Liliane. Vous m'avez toujours donné les outils pour réussir, et soutenue avec un amour inconditionnel. Je vous aime fort.

Table des matières

Remerciements	3
Dédicaces	5
Liste des abréviations	8
Introduction	9
Matériel et méthode	12
Résultats	16
Discussion	21
Bibliographie	23
Annexes	25
Résumé	30
STROKE	33

Liste des abréviations

AVC Accident Vasculaire Cérébral

ACSOS Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

CRF Case Report Form

CHU Centre Hospitalo-Universitaire

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

PS100B Protéine S 100 Bêta

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) touchent environ 150 000 patients par an. Ils représentent la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte (1/3 deviennent dépendants et 1/3 ont des séquelles en gardant leur autonomie) et la deuxième cause de troubles cognitifs. (1)

La mortalité après un AVC est de 20% à 1 mois et de 40% à 1 an : il s'agit de la troisième cause de mortalité chez les hommes et la première chez les femmes. (1)

En cas de diagnostic précoce d'AVC ischémique, deux traitements sont possibles : la thrombolyse, qui doit être débutée dans les 4h30 après la survenue du début des symptômes, et la thrombectomie. Initialement restreinte à 6 heures après le début des symptômes, la thrombectomie est désormais possible depuis 2018 jusqu'à 24 heures après le début des symptômes dans certains cas. (2)

En plus de ces traitements, ou dans les cas où ces traitements ne sont pas possibles (hors délai, AVC hémorragique, contre-indication, ...) la prise en charge initiale consiste à lutter contre les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), la prise en charge des complications, la rééducation, et la prévention secondaire. (1)

Pour les patients qui se présentent aux urgences pour des symptômes évoquant un AVC en dehors du délai de thrombolyse et thrombectomie, il est important de poser le diagnostic d'AVC ou de l'éliminer. Cependant, contrairement aux patients éligibles au traitement, la réalisation de l'imagerie n'est plus à faire au plus vite puisque la thérapeutique ne dépend plus du délai de sa réalisation. Il en résulte que le temps d'attente aux urgences pour ces patients est parfois important. De plus, les symptômes pouvant évoquer un AVC sont parfois peu spécifiques, tels que les vertiges ou les déficits moteurs isolés : de nombreux patients pour qui un AVC a été évoqué n'ont pas de lésion ischémique ou hémorragique sur leur imagerie.

Un outil permettant d'exclure le diagnostic d'AVC chez ces patients permettraient de leur éviter des examens inutiles, dont certains sont irradiants (scanner cérébral) et pourvoyeurs de complications (produits de contrastes iodés et leurs différents risques

: diffusion pouvant entraîner des lésions tissulaires, risque anaphylactique ou néphropathique, ...).

A l'échelle collective, la limitation du nombre d'examen complémentaires permettrait de fluidifier les prises en charge, et de diminuer les coûts.

La protéine S 100 Bêta (PS100B) est une protéine retrouvée dans les cellules de soutien du système nerveux, qui est libérée dans le sang en cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique. (3)

Il s'agit d'un marqueur biologique idéal du système nerveux central car son dosage n'est pas affecté par l'hémolyse, ce qui rend sa concentration stable pendant plusieurs heures après le prélèvement. (4) De plus, bien que son élimination soit rénale, les études (4) ne montrent pas d'élévation significative du taux de PS100B en cas d'insuffisance rénale aiguë modérée. Son dosage prend environ 2 heures, permettant d'obtenir un résultat rapidement.

Son intérêt diagnostique est déjà prouvé dans le cadre des traumatismes crâniens légers à modérés (5). En effet, les études suggèrent que l'absence d'élévation de la PS100B permet de se passer d'une imagerie cérébrale. D'après ces études, ceci permettrait d'éviter environ 1/3 des scanners cérébraux réalisés pour ces cas. (6)

Contrairement au cas des traumatismes crâniens, où la libération de la PS100B dans le sang est immédiate, la rupture de la barrière hémato-encéphalique est plus tardive dans les AVC.

En effet, dans le cadre des AVC ischémiques, l'augmentation de la concentration sérique de la PS100B est due à l'œdème cérébral, secondaire à l'ischémie.

Le pic de PS100B est atteint au bout de 3 jours en moyenne. (3) Cependant, l'élévation débute dès les premières heures, et semble atteindre un taux significatif dès les 24 premières heures après la survenue de l'AVC. (7)

Dans le cadre des AVC, la PS100B a été beaucoup étudiée comme marqueur pronostique, en raison de sa corrélation avec le volume de l'infarctus, le score NIHSS, la survenue d'un saignement cérébral après thrombolyse et surtout le devenir à distance. (7) (8) (9)

Le rôle diagnostique de la PS100B dans les AVC a déjà été évoqué (5). Cependant, en raison d'une cinétique retardée de quelques heures, elle n'a pas été retenue pour

éliminer les AVC dans le cadre de l'urgence, c'est à dire chez les patients avec une suspicion d'AVC qui sont dans les temps pour bénéficier d'une éventuelle revascularisation.

Si on considère les patients hors délai de thrombolyse et thrombectomie, c'est à dire à plus de 24 heures du début de leur symptôme, la PS100B pourrait avoir un intérêt pour exclure le diagnostic d'AVC.

Une étude de 2017, menée au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers, démontre que le dosage de la PS100B associée à celui de la copeptine était suffisamment sensible pour éliminer un AVC en cas de patient se plaignant de vertige.

(10)

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si l'absence d'élévation de la PS100B chez les patients se présentant aux urgences pour des symptômes pouvant faire évoquer un AVC hors délai de thrombolyse et thrombectomie permettrait d'éliminer le diagnostic d'AVC.

Matériel et méthode

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, diagnostique, monocentrique réalisée au sein des urgences du CHU de Poitiers.

Les inclusions ont débuté le 02 septembre 2021. La période d'inclusion est prévue pour une durée de 24 mois. Des données ont été extraites le 1er juin 2022 dans le cadre de ce travail de thèse.

Population étudiée

Nous avons inclus des patients âgés de plus de 18 ans se présentant aux urgences pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures et moins de 4 jours (déficit sensitif et/ou moteur d'un ou plusieurs membres, paralysie faciale, troubles phasiques, dysarthrie, vertige, trouble de la vision, trouble oculomoteur, diplopie). Ces patients sont libres, sans tutelle ou curatelle et non opposés à participer à cette étude.

Les patients n'étaient pas inclus s'ils avaient reçu un traumatisme crânien dans les 15 jours précédant l'inclusion, s'ils avaient une masse cérébrale connue ou un mélanome, ou s'ils refusaient de participer à la recherche. Les patients bénéficiant d'une protection renforcée (mineurs, personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les majeurs sous protection légale) ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes n'ont pas été inclus.

Inclusion

A l'arrivée aux urgences, les patients ne s'opposant pas à la recherche ont été inclus.

Lors de leur bilan sanguin, deux tubes supplémentaires ont été prélevés :

- un tube à bouchon jaune, sec avec gel (au moins 1 ml) qui était acheminé au laboratoire dans des conditions standards (température ambiante) afin de faire le dosage de la PS100B
- l'autre tube (sec, sans gel, de 4 ml à bouchon rouge) était envoyé au Centre de Ressources Biologiques afin d'y constituer une collection biologique. Après l'avoir laissé coaguler pendant 30 minutes, il était centrifugé à 3500 rpm/15min à 20°C avec frein, puis aliquoté à 500 µL/aliquot (deux aliquotes) et congelé à -80°C.

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies à l'aide du logiciel ResUrgences® (Silpc, Isle, France) par les médecins en charge du patient (âge, sexe, antécédents, examen clinique). Les autres données ont été consignées par les médecins dans le CRF papier attribué au patient (délai d'apparition des symptômes et de prélèvement de la PS100B). Pour chaque patient, le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score - annexe 1) a été calculé par le médecin prenant en charge le patient aux urgences ou le neurologue s'il était sollicité, et consigné dans le CRF. Le résultat du dosage de la PS100B n'était pas connu du prescripteur.

Les résultats du dosage de la PS100B ont été récupérés via le logiciel Cyberlab® (Mips, Paris, France).

Une imagerie cérébrale (scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique - IRM) a été réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'AVC. Cette imagerie pouvait avoir lieu soit aux urgences, soit pendant l'hospitalisation du patient, soit en externe. Dans ce cas, une ordonnance était remise au patient, avec la demande de transmettre les résultats à l'investigateur. Le délai entre l'apparition des symptômes et la réalisation de l'imagerie a été recueilli et consigné dans le Case Report Form (CRF).

Les résultats d'imagerie ont été récupérés via le logiciel Télémaque® (Safexare, Nanterre, France). Si l'imagerie n'avait pas été réalisée sur le CHU de Poitiers, les résultats ont été récupérés lors de la visite de suivi.

Dans les cas où le patient n'a pas réalisé d'imagerie, et qu'un diagnostic a été posé par un expert, c'est ce diagnostic qui a été retenu.

Suivi

A 28 jours de leur passage aux urgences, les patients inclus ont été contactés par téléphone afin de réaliser la visite de suivi. Cette visite avait pour objectif de récupérer les informations suivantes : devenir du patient, et évaluation de sa qualité de vie ressentie par l'intermédiaire de l'échelle EQ-5D-5L (annexe 2). Si le résultat de l'imagerie cérébrale était inconnu, cette visite était également l'occasion de récupérer les compte rendus de l'imagerie.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de déterminer le seuil de la PS100B qui permet d'exclure le diagnostic d'AVC en cas de symptômes neurologiques en dehors du délai de thrombolyse et de thrombectomie.

Les objectifs secondaires sont de comparer la valeur moyenne de la PS100B entre les AVC ischémiques et hémorragiques, d'étudier l'influence de la valeur de la PS100B en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et le dosage de la PS100B et de comparer la valeur moyenne de la PS100B en fonction du devenir des patients au 28ème jour.

Analyse statistique

Dans le cadre de ce travail de thèse, les données ont été extraites le 1er juin 2022, avant la fin de la période d'inclusion. Le protocole n'inclut pas d'analyse intermédiaire. Pour ce travail de thèse, aucune analyse concernant les objectifs principaux ni secondaires n'a été réalisée. Nous avons réalisé une analyse descriptive de l'échantillon de patients inclus, avec description de leurs caractéristiques, des examens cliniques, des diagnostics posés et calcul du taux moyen de PS100B. Nous avons réalisé deux groupes : patients présentant un AVC et ceux ne présentant pas d'AVC.

Ethique

Le protocole de l'étude a été étudié par le Comité de Protection des Personnes OUEST III, qui a émis un avis favorable le 07 juin 2021 à la mise en oeuvre de cette étude.

Résultats

Caractéristiques de la population incluse

Entre le 02 septembre 2021 et le 1er juin 2022, 25 patients ont été analysés. Un patient a été exclu secondairement, car il ne remplissait pas les critères d'inclusion (début des symptômes inférieur à 24 heures). Ceci a porté le nombre de patients inclus à 24. Douze cas d'AVC ont été diagnostiqués.

Quatre patients ont été exclus secondairement (1 AVC et 3 non AVC) devant l'absence de dosage de PS100B réalisé, portant le nombre de patients à 20 (11 AVC et 9 non AVC). (Figure 1).

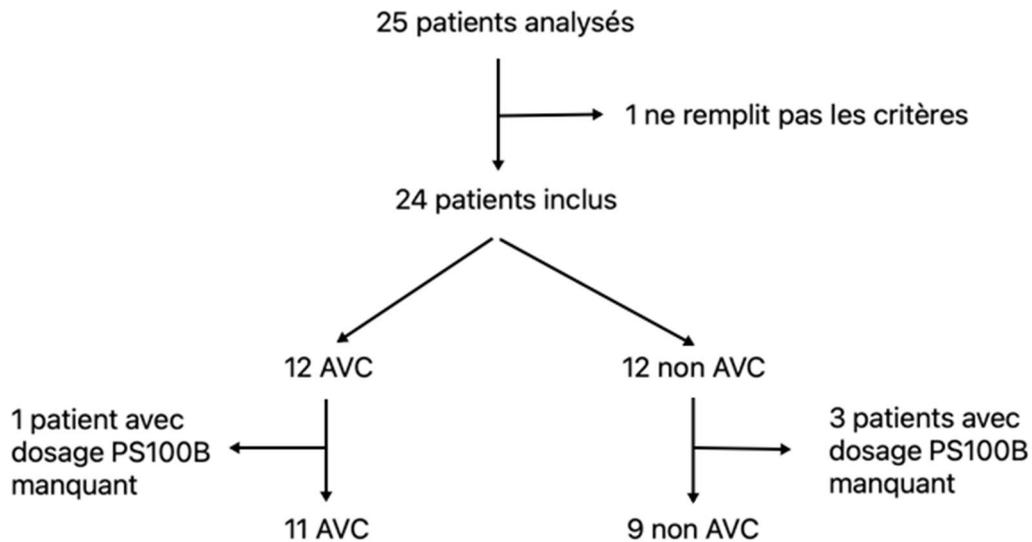


Figure 1 : Diagramme de flux

La tableau 1 décrit les caractéristiques de la population incluse.

Aucun des patients n'avait d'antécédent de toxicomanie, d'hématome extra-dural, d'hématome sous dural, de dérivation ventriculaire ou de mélanome. Un seul patient avait un antécédent de tumeur cérébrale opérée.

Parmi les 5 patients qui avaient un antécédent de néoplasie (autre que mélanome et tumeur cérébrale), 1 avait un cancer du colon, 2 de la prostate, 1 du sein, et 1 avait un antécédent de cancer du sein et de l'estomac.

	AVC = 11	Pas d'AVC = 9	Total = 20
Âge (en années)	76,9	62,8	70,6
Sexe (hommes)*	3 (27%)	4 (44%)	7 (35%)
IMC	25,8	28,4	26,9
Cardiopathie ischémique*	2 (18%)	1 (11%)	3 (15%)
Trouble du rythme*	2 (18%)	2 (22%)	4 (20%)
AVC constitué*	0	1 (11%)	1 (5%)
AIT*	1 (9%)	0	1 (5%)
Epilepsie*	0	1 (11%)	1 (5%)
Alcoolisme chronique*	2 (18%)	0	2 (10%)
Tabagisme actif*	2 (18%)	0	2 (10%)
HSD*	0	0	0
Antécédent de tumeur cérébrale opérée*	1 (9%)	0	1 (5%)
Patients avec néoplasie autre que mélanome et tumeur cérébrale*	3 (27%)	2 (22%)	5 (25%)

* effectif (proportion en %)*

Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse

Examen clinique

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la réalisation de l'examen clinique était de 2 jours 2 heures et 45 minutes.

Le score NIHSS moyen était de 3 (0 au minimum, notamment chez les patients se présentant une symptomatologie de vertiges, et 22 au maximum).

Aucun patient n'était sous l'emprise d'alcool ou de stupéfiant au moment de l'examen clinique réalisé aux urgences.

Diagnostic

La majorité des patients a passé un scanner cérébral. Trois patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale. Un de ces 3 patients n'a pas eu d'imagerie aux urgences, et a passé l'IRM à distance (imagerie réalisée au CHU de Poitiers).

Sur les 20 patients, 8 présentaient une lésion ischémique récente à l'imagerie cérébrale.

Trois autres patients ont été rajoutés dans le groupe AVC :

- Un pour lequel il n'y avait pas de lésion au scanner initial, mais qui devant une forte suspicion clinique a passé un nouveau scanner 10 jours plus tard, qui a objectivé une lésion ischémique
- Un pour lequel il n'y avait pas de lésion ischémique récente, mais une occlusion de la carotide interne droite, responsable d'une hypoperfusion d'aval
- Un pour lequel le scanner ne retrouvait pas de lésion récente mais une lacune ischémique séquellaire n'expliquant pas la clinique. Il avait été hospitalisé en neurologie, et le diagnostic de sortie était un accident vasculaire cérébral sur une lacune non vue au scanner. Nous avons pris le parti de retenir le diagnostic posé par l'expert et non le résultat du scanner cérébral

Parmi les 11 AVC ischémiques, un patient avait un remaniement hémorragique.

Il n'y a eu aucun AVC hémorragique diagnostiqué parmi les 20 patients inclus.

Parmi les patients n'ayant pas de lésion d'AVC récente, un scanner a mis en évidence un hématome sous dural bilatéral d'allure chronique. Les autres patients n'avaient pas de lésion, ou des séquelles anciennes.

Résultats de la PS100B

Dans le groupe AVC, le dosage moyen de la PS100B était de 0,21 pmol/L (Figure 2), avec comme valeur maximale 1,15 pmol/L et valeur minimale 0,03 pmol/L.

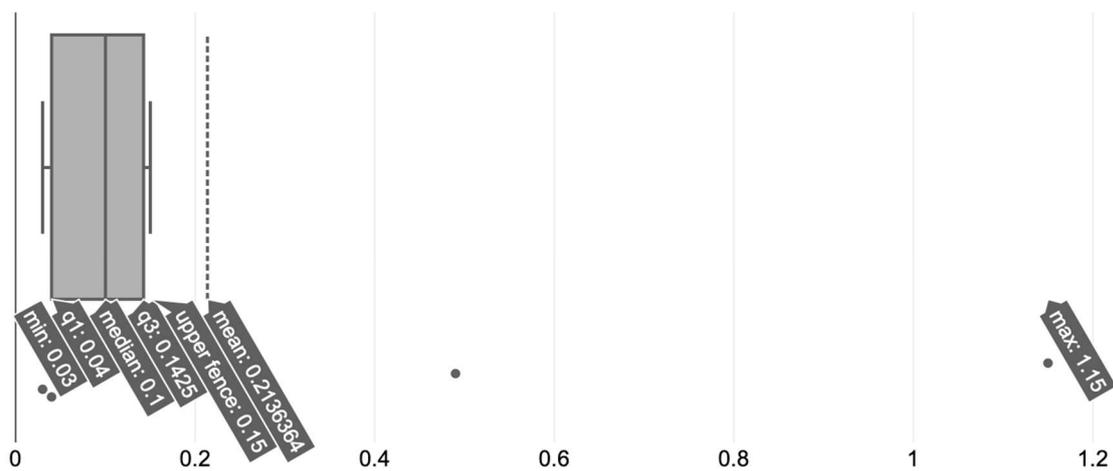


Figure 2 : Box plot groupe AVC avec résultat du dosage de la PS100B (pmol/L)

A noter que la valeur la plus basse (0,03 pmol/L) concerne deux patients, qui ont été rajoutés dans le groupe AVC suite à la conclusion du neurologue mais sans lésion ischémique à l'imagerie cérébrale :

- Patient pour lequel il n'y avait pas de lésion initiale au scanner, et qui devant une forte suspicion clinique, a eu un nouveau scanner 10 jours après qui a montré une lésion ischémique
- Patient pour lequel le scanner cérébral n'a pas retrouvé de lésion ischémique, hormis une lacune ancienne qui ne correspondait pas au territoire clinique

Dans le groupe non AVC, le dosage moyen de la PS100B était de 0,063 pmol/L (Figure 3), avec comme valeur maximale 0,14 pmol/L et valeur minimale 0,03 pmol/L.

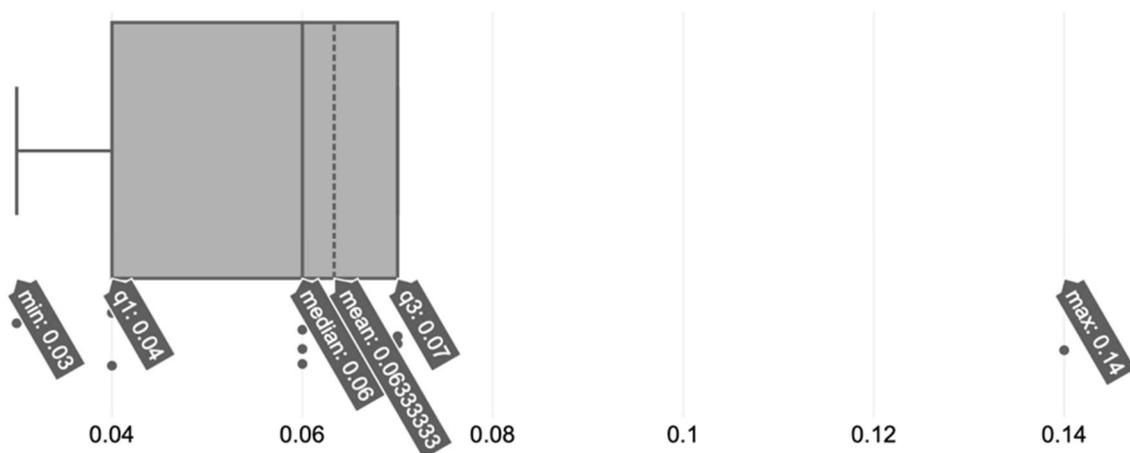


Figure 3 : Box plot groupe non AVC avec résultat du dosage de la PS100B (pmol/L)

Le patient concerné par la valeur maximale (0,14 pmol/L) n'avait pas de lésion ischémique au scanner, mais un hématome sous dural bilatéral d'allure chronique a été découvert au scanner, pouvant expliquer l'élévation de la PS100B.

Visite de suivi à J28

Les visites de suivi ont été réalisées par téléphone. Aucun examen n'ayant été réalisé en dehors du CHU de Poitiers, nous n'avons donc pas eu besoin de récupérer les comptes rendus des examens complémentaires lors de cet appel.

Nous avons pu réaliser cette visite de suivi pour tous les patients, hormis 3 : 2 étaient décédés au moment de l'appel, et un patient a refusé de répondre aux questions.

Quatre patients ont pu rentrer à domicile au décours de leur passage aux urgences. Les autres ont été hospitalisés. Aucun des patients qui sont rentrés à domicile n'a été hospitalisé à nouveau.

Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude prospective qui s'intéresse à l'évaluation de la PS100B pour l'exclusion du diagnostic d'accident vasculaire cérébral chez les patients hors délai de thrombolyse et thrombectomie.

Les valeurs moyennes de la PS100B sont plus élevées dans le groupe AVC que dans le groupe non AVC, ce qui est concordant avec notre hypothèse initiale et les données déjà présentes dans la littérature.

Cette étude présente plusieurs limites, la première étant ses difficultés de recrutement. Lors de la rédaction du protocole, il a été estimé que les capacités de recrutement du CHU de Poitiers étaient de 400 patients sur un an. Ce calcul reste aléatoire car basé sur le logiciel Résurgence en fonction du mot clé « AVC » d'une part et parce qu'aucune étude épidémiologique sur le nombre d'AVC hors délai de prise en charge n'a été réalisée.

Nous nous sommes donc donné deux ans pour atteindre un objectif de 381 patients inclus (correspondant au nombre de sujets nécessaires pour une spécificité attendue de 90% (12) et une précision à 95%), tout en étant conscients de l'incertitude autour de notre capacité de recrutement.

La deuxième raison pouvant expliquer les difficultés de recrutement concerne la situation des urgences en 2021 - 2022. L'étude démarre après la 4ème vague de la pandémie à SarsCov2. Ces successions de « vagues de Covid » ont eu un impact négatif sur la recherche : Mme Frédérique Vidal, Ministre de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'Innovation de mai 2017 à mai 2022 l'avait reconnu en décembre 2020 en autorisant si nécessaire la prolongation des thèses. (13)

Bien qu'il ne soit pas possible d'en avoir la certitude, il est possible que le recrutement des patients ait été impacté par le contexte de crise sanitaire.

Pour la suite de l'étude, le protocole a été modifié après avis positif du Comité de Protection des Personnes afin de rajouter le Centre Hospitalier d'Henri Mondor (appartenant au groupe Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) et d'augmenter ainsi les capacités de recrutement.

Une autre limite à notre étude est l'absence de démarche diagnostique standardisée. Bien que le gold standard soit l'IRM cérébrale, la majeure partie des patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un scanner cérébral. A notre connaissance, cela n'a pas eu d'influence sur les résultats de l'étude. Lorsqu'il existait une discordance entre la clinique et les résultats du scanner cérébral, nous prenions en compte la conclusion du neurologue. En l'absence de discordance, il n'y avait pas de justification à poursuivre les explorations, et la conclusion de l'interprétation du scanner cérébral a été retenue.

Conclusion

La PS100B semble être intéressante pour éliminer le diagnostic d'AVC chez des patients se présentant pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures.

Il faudra attendre la fin du recrutement, prévu pour septembre 2023, afin de conclure sur le seuil de la PS100B permettant d'exclure le diagnostic d'AVC.

Bibliographie

(1) <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/accidents-vasculaires-cerebraux>

(2) Organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique - HAS juin 2018

(3) Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci.* 2000 Dec 1;181(1-2):104-10. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00442-1. PMID: 11099719.

(4) Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurological Research.* 2004;26:440–445.

(5) Chaplain E, Leroux C, Guigne A. Mise en place et impact du dosage sérique de la protéine S100B dans la prise en charge du traumatisme crânien léger aux urgences adultes. Communication SFMU 7/06/2019

(6) Laribi S, Kansao J, Borderie D, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 527–36.

(7) Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2008;8(2):301–7.

(8) Kumar H, Lakhotia M, Pahadiya H, Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implication. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(3):326.

(9) Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum

concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Stroke. 2000 Nov;31(11):2670-7. doi: 10.1161/01.str.31.11.2670. PMID: 11062293.

(10) Deboevere N, Marjanovic N, Sierecki M, Marchetti M, Dubocage M, Magimel E, Mimos O, Guenezan J. Value of copeptin and the S-100b protein assay in ruling out the diagnosis of stroke-induced dizziness pattern in emergency departments. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2019 Aug 6;27(1):72. doi: 10.1186/s13049-019-0651-1. PMID: 31387626; PMCID: PMC6683417.

(11) Schnitzler A, Erbaut M, Solomiac A, Sainte-Croix D, Fouchard A, May-Michelangeli L, Grenier C. Impact du plan AVC sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués : évolution 2011-2016 des indicateurs d'évaluation de la Haute Autorité de Santé. 24 novembre 2017

(12) Purrucker JC, Herrmann O, Lutsch J, Zorn M, Schwaninger M, Bruckner T et al. Serum Protein S100b is a Diagnostic Biomarker for Distinguishing Posterior Circulation Stroke from Vertigo of Nonvascular Causes, european Neurology (2014) ;72 : 278 - 284

(13) <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/epidemie-de-covid-19-prolongation-des-theses-contrats-doctoraux-et-post-doctoraux-impactes-par-la-47003>

Annexes

Annexe 1 : Score NIHSS

<p>Niveau de conscience</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - vigilance normale, réponses aisées ○ 1 - somnolent (éveillable par des stimulations mineures pour répondre ou exécuter des consignes) ○ 2 - stuporeux (requiert des stimulations répétées pour maintenir son attention ou est obnubilé et requiert des stimulations intenses ou douloureuses pour effectuer des mouvements non automatiques) ○ 3 - coma (répond seulement de façon réflexe ou est aréactif)
<p>Questions (patient est questionné sur le mois et son âge)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - réponses correctes aux deux questions ○ 1 - réponse correcte à une seule question ○ 2 - aucune réponse correcte
<p>Commande (serrer et relâcher la main non parétique ; ouvrir et fermer les yeux)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - exécute correctement les deux tâches ○ 1 - n'exécute qu'une seule tâche correctement ○ 2 - n'exécute aucune tâche
<p>Oculomotricité (seuls les mouvements horizontaux sont évalués)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - normale ○ 1 - paralysie partielle ○ 2 - déviation forcée du regard ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques
<p>Vision</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - normale ○ 1 - hémianopsie partielle ○ 2 - hémianopsie totale ○ 3 - double hémianopsie ou cécité corticale
<p>Paralysie faciale</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 - mouvements normaux et symétriques ○ 1 - paralysie mineure (affaissement du sillon nasogénien, sourire asymétrique) ○ 2 - paralysie partielle (totale ou non de l'hémiface inférieure)

	<p>○3 - paralysie complète uni ou bilatérale</p>
<p>Motricité membre supérieur gauche : bras tendu à 90° en position assise, à 45° en décubitus pendant 10 secondes</p>	<p>○0 - pas de chute ○1 - chute avant 10 sec sans heurter le lit ○2 - effort contre la pesanteur possible (mais ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit) ○3 - mouvement inefficace contre la pesanteur ○4 - aucun mouvement</p>
<p>Motricité membre supérieur droit : bras tendu à 90° en position assise, à 45° en décubitus pendant 10 secondes</p>	<p>○0 - pas de chute ○1 - chute avant 10 sec sans heurter le lit ○2 - effort contre la pesanteur possible (mais ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit) ○3 - mouvement inefficace contre la pesanteur ○4 - aucun mouvement</p>
<p>Motricité membre inférieur gauche : jambes tendues à 30° pendant 5 secondes</p>	<p>○0 - pas de chute ○1 - chute avant 5 sec sans heurter le lit ○2 - effort contre la pesanteur possible (mais ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit) ○3 - mouvement inefficace contre la pesanteur ○4 - aucun mouvement</p>
<p>Motricité membre inférieur gauche : jambes tendues à 30° pendant 5 secondes</p>	<p>○0 - pas de chute ○1 - chute avant 5 sec sans heurter le lit ○2 - effort contre la pesanteur possible (mais ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit) ○3 - mouvement inefficace contre la pesanteur ○4 - aucun mouvement</p>

<p>Motricité membre inférieur droit : jambes tendues à 30° pendant 5 secondes</p>	<p>○0 - pas de chute ○1 - chute avant 5 sec sans heurter le lit ○2 - effort contre la pesanteur possible (mais ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit) ○3 - mouvement inefficace contre la pesanteur ○4 - aucun mouvement</p>
<p>Ataxie : n'est testée que si elle est hors de proportion avec un déficit moteur</p>	<p>○0 - absente ○1 - présente sur un membre ○2 - présente sur deux membres</p>
<p>Sensibilité : sensibilité à la piqûre ou réaction de retrait après stimulation nociceptive</p>	<p>○0 - normale, pas de déficit ○1 - hypoesthésie modérée (sensation d'être touché sans reconnaître une piqûre) ○2 - anesthésie</p>
<p>Langage</p>	<p>○0 - normal ○1 - aphasie modérée (perte de fluente verbale, difficultés de compréhension sans limitation des idées) ○2 - aphasie sévère (expressions fragmentaires, dénomination des objets impossible, échanges limités)</p>
<p>Dysarthrie</p>	<p>○0 - absente ○1 - modérée (bute sur certains mots mais reste compréhensible) ○2 - sévère (discours incompréhensible ou mutisme)</p>
<p>Extinction et négligence</p>	<p>○0 - pas d'anomalie ○1 - négligence ou extinction visuelle, tactile, auditive ou personnelle aux stimulations bilatérales simultanées ○2 - héminégligence sévère (ne reconnaît pas sa main ou s'oriente vers un seul gémi-espace)</p>
<p>Score total</p>	<p> _ _ </p>

Annexe 2 : Echelle EQ-5D-5L

QL01 Mobilité

1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
2. J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
3. J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
4. J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
5. Je suis incapable de me déplacer à pied

QL02 Autonomie

1. Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
2. J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
3. J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
4. J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
5. Je suis incapable de me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

QL03 Activités courantes (ex : travail, études, travaux ménagers, activités familiales, loisirs)

1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
2. J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
3. J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
4. J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes)
5. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

QL04 Douleurs/gêne

1. Je n'ai ni douleur ni gêne
2. J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
3. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
4. J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
5. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

QL05 Anxiété/dépression

1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
2. Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
3. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
4. Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
5. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

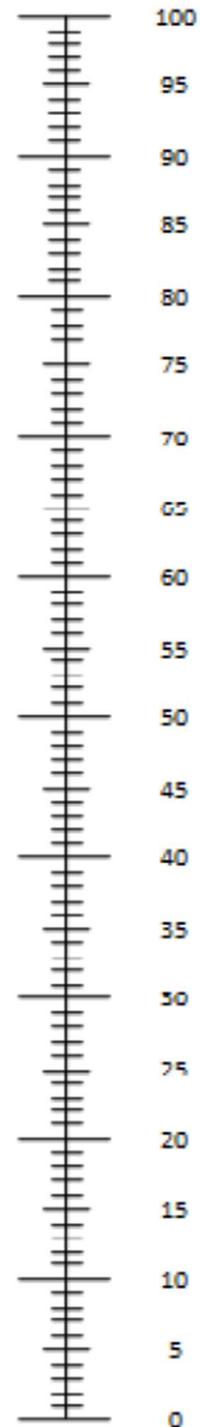
Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD’HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l’échelle afin d’indiquer votre état de santé AUJOURD’HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l’échelle.

Votre santé aujourd’hui=

La meilleure santé que
vous puissiez imaginer



La pire santé que vous
puissiez imaginer

Résumé

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une cause importante de décès et de handicap en France. Cependant, le diagnostic n'est pas facile, avec des symptômes peu spécifiques, tels les déficits moteurs isolés ou les vertiges.

Pour les suspicions d'AVC en dehors de délai de thrombolyse et thrombectomie, un outil permettant d'exclure le diagnostic d'AVC permettrait d'éviter des examens complémentaires.

La PS100B est un biomarqueur dont l'intérêt diagnostique est déjà prouvé dans le cadre des traumatismes crâniens légers à modérés. Dans le cadre des AVC, son intérêt pronostique a déjà été prouvé, et son intérêt diagnostique a déjà été évoqué.

L'objectif de notre étude est de déterminer si l'absence d'élévation de la PS100B chez les patients se présentant aux urgences pour des symptômes pouvant faire évoquer un AVC hors délai de thrombolyse et thrombectomie (depuis plus de 24 heures) permettrait d'éliminer le diagnostic d'AVC.

Matériel et méthode

Etude prospective, diagnostique, monocentrique réalisée au sein des urgences du CHU de Poitiers, de septembre 2021, avec une période d'inclusion prévue pour 24 mois.

Les critères d'inclusions sont les patients de plus de 18 ans, se présentant aux urgences pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures et moins de 4 jours.

L'objectif principal est de déterminer le seuil de la PS100B qui permet d'exclure le diagnostic d'AVC chez les patients présentant des symptômes depuis plus de 24 heures et moins de 4 jours.

Les objectifs secondaires sont de comparer la valeur moyenne de la PS100B entre les AVC ischémiques et hémorragiques, d'étudier l'influence de la valeur de la PS100B en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et le dosage de la PS100B, et de comparer la valeur moyenne de la PS100B en fonction du devenir des patients au 28ème jour.

Les données ont été extraites le 1er juin 2022 dans le cadre de ce travail de thèse.

Résultats

Entre le 2/09/22 et le 1/06/22, 20 patients ont été inclus (11 AVC et 9 non AVC).
Le dosage moyen de la PS100B était de 0,21 pmol/L pour le groupe AVC, et de 0,063 pmol/L pour le groupe non AVC.

Conclusion

La PS100B semble être intéressante pour éliminer le diagnostic d'AVC chez des patients se présentant pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures.

Il faudra attendre la fin du recrutement, prévu pour septembre 2023, afin de conclure sur le seuil de la PS100B permettant d'exclure le diagnostic d'AVC.

Mots clefs

Accident vasculaire cérébral ; AVC ; PS100B ; protéine S 100 bêta



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

STROKE

Introduction : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une cause importante de décès et de handicap en France. Cependant, le diagnostic n'est pas facile, avec des symptômes peu spécifiques, tels les déficits moteurs isolés ou les vertiges.

Pour les suspicions d'AVC en dehors de délai de thrombolyse et thrombectomie, un outil permettant d'exclure le diagnostic d'AVC permettrait d'éviter des examens complémentaires.

La PS100B est un biomarqueur dont l'intérêt diagnostique est déjà prouvé dans le cadre des traumatismes crâniens légers à modérés. Dans le cadre des AVC, son intérêt pronostique a déjà été prouvé, et son intérêt diagnostique a déjà été évoqué.

L'objectif de notre étude est de déterminer si l'absence d'élévation de la PS100B chez les patients se présentant aux urgences pour des symptômes pouvant faire évoquer un AVC hors délai de thrombolyse et thrombectomie (depuis plus de 24 heures) permettrait d'éliminer le diagnostic d'AVC.

Matériel et méthode : Etude prospective, diagnostique, monocentrique réalisée au sein des urgences du CHU de Poitiers, de septembre 2021, avec une période d'inclusion prévue pour 24 mois.

Les critères d'inclusions sont les patients de plus de 18 ans, se présentant aux urgences pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures et moins de 4 jours.

L'objectif principal est de déterminer le seuil de la PS100B qui permet d'exclure le diagnostic d'AVC chez les patients présentant des symptômes depuis plus de 24 heures et moins de 4 jours.

Les objectifs secondaires sont de comparer la valeur moyenne de la PS100B entre les AVC ischémiques et hémorragiques, d'étudier l'influence de la valeur de la PS100B en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et le dosage de la PS100B, et de comparer la valeur moyenne de la PS100B en fonction du devenir des patients au 28ème jour.

Les données ont été extraites le 1er juin 2022 dans le cadre de ce travail de thèse.

Résultats : Entre le 2/09/22 et le 1/06/22, 20 patients ont été inclus (11 AVC et 9 non AVC).

Le dosage moyen de la PS100B était de 0,21 pmol/L pour le groupe AVC, et de 0,063 pmol/L pour le groupe non AVC.

Conclusion : La PS100B semble être intéressante pour éliminer le diagnostic d'AVC chez des patients se présentant pour des symptômes évoquant un AVC depuis plus de 24 heures.

Il faudra attendre la fin du recrutement, prévu pour septembre 2023, afin de conclure sur le seuil de la PS100B permettant d'exclure le diagnostic d'AVC.

Mots clefs : Accident vasculaire cérébral ; AVC ; PS100B ; protéine S 100 bêta