

SYNTHÈSE

UTILISATION DE BIOMARQUEURS SANGUINS POUR EXCLURE UNE LÉSION CÉRÉBRALE APRÈS UN TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER





■ PRÉFACE

On dénombre chaque année en Belgique environ 40.000 traumatismes crâniens, encourus le plus souvent suite à une chute. La majorité des décès, complications majeures et hospitalisations concernent des patients victimes d'un traumatisme modéré à sévère. Néanmoins, même les traumatismes en apparence légers peuvent parfois entraîner d'importants effets néfastes.

Bien que leur risque d'hémorragie ou autre lésion intracrânienne soit faible, les personnes victimes d'un traumatisme crânien léger sont donc souvent soumises à un CT-scan pour exclure avec certitude la présence d'une telle lésion. Cet examen n'est toutefois pas sans conséquences, parce qu'il repose sur l'utilisation de rayons X, allonge la durée du passage aux urgences et utilise de la capacité d'imagerie et d'autres ressources. C'est pourquoi des algorithmes cliniques ont été élaborés dans le passé pour pouvoir exclure une lésion intracrânienne chez les patients victimes d'un traumatisme crânien léger, et réduire ainsi le nombre de CT-scans réalisés dans cette population. Un exemple bien connu de ce type d'algorithme est le CCTH, le Canadian CT Head Rule.

Ces algorithmes décisionnels sont en mesure d'éviter un CT-scan non nécessaire chez 30 à 40% des patients avec un traumatisme crânien léger, ce qui signifie qu'il subsiste tout de même un groupe relativement important chez qui un examen d'imagerie devra malgré tout être demandé. Pour réduire encore ce groupe, une possibilité est d'avoir recours au dosage de certains biomarqueurs sanguins. Dans un rapport antérieur, le KCE a ainsi évalué la protéine S100 β , qui a fait la preuve de sa capacité à exclure une lésion intracrânienne mais doit obligatoirement être mesurée dans les 6 heures de la survenue du traumatisme, ce qui limite son utilisation. Dans ce nouveau rapport, nous nous sommes intéressés à d'autres biomarqueurs utilisés dans le même but, à savoir l'exclusion d'une lésion intracrânienne chez les patients victimes d'un traumatisme crânien léger chez qui la nécessité d'un CT-scan ne peut pas être exclue sur la base d'un algorithme clinique.

Ces biomarqueurs aussi ont fait la preuve d'une précision suffisante pour l'exclusion des lésions intracrâniennes, et pourraient donc être utilisés pour abaisser le nombre de CT-scans superflus chez les personnes avec un traumatisme crânien léger. Quant à savoir dans quelle mesure ils permettraient d'atteindre cet objectif dans la pratique, cela dépend de nombreux facteurs. Tout d'abord, il est indispensable de limiter l'utilisation des biomarqueurs aux populations de patients dans lesquelles ils ont été évalués. Il existe en effet un risque de « dérive des indications » (*indication creep*), ce phénomène qui consiste à utiliser un test dans des indications plus larges que celles où il a fait la preuve de son efficacité. Si les biomarqueurs sont utilisés chez tous les patients sans prendre en compte les algorithmes cliniques, le nombre de CT-scans risque d'augmenter au lieu de diminuer. De même, si les cliniciens continuent à demander un CT-scan malgré un résultat rassurant au test de biomarqueur, le nombre d'examen d'imagerie ne va évidemment pas diminuer et le test lui-même sera simplement un coût supplémentaire.

Il est donc crucial que le test soit correctement utilisé, ce qui suppose qu'il soit intégré à un algorithme clinique clair et trouve sa place dans les décisions diagnostiques et thérapeutiques qui en découlent – toujours, évidemment, dans le respect du jugement clinique du médecin. Un tel algorithme pourrait également réduire la variabilité des approches actuellement observées dans la pratique, et offrir ainsi à chaque patient une prise en charge optimale.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général



■ TABLE DES MATIÈRES

■	SYNTHÈSE	3
1.1	LES TRAUMATISMES CRÂNIENS LÉGERS	3
1.1.1	Définition et classification	3
1.1.2	Incidence	3
1.1.3	Impact des traumatismes crâniens légers.....	4
1.2	DIAGNOSTIC DES TRAUMATISMES CRÂNIENS LÉGERS	4
1.3	LA PLACE POTENTIELLE DES BIOMARQUEURS	5
1.3.1	La protéine S100 β	5
1.3.2	GFAP + UCH-L1	5
3.1	GFAP + UCH-L1	6
3.2	GFAP SEULE ET UCH-L1 SEULE	7
4.1	RÉSULTATS.....	7
4.2	LIMITATIONS	7
6.1	UNE POPULATION TRÈS VARIABLE, ET PAS TOUJOURS BIEN CONNUE.....	8
6.2	CT OR NOT CT ?	9
6.3	LES BIOMARQUEURS MAL CONNUS ET PEU UTILISÉS	9
6.4	QUELLES CONDITIONS ?.....	9
■	RECOMMANDATIONS	11

■ SYNTHÈSE

1 CONTEXTE

1.1 Les traumatismes crâniens légers

1.1.1 Définition et classification

On parle de traumatisme crânien (TC) lorsque le cerveau subit un traumatisme sous l'effet de l'application d'une **force externe violente**. Il peut survenir à la suite d'un choc mais aussi par exemple d'un mouvement de la tête particulièrement brusque (accélération-décélération). Dans les pays à hauts revenus, ses principales **causes** sont les chutes (en particulier chez les personnes de 65 ans et plus), les accidents de la route et les coups à la tête.

On distingue deux grandes catégories, les **traumatismes crâniens pénétrants**, c.-à-d. ceux où un objet a transpercé l'os pour pénétrer à l'intérieur du crâne, et les **traumatismes crâniens fermés**. Ces derniers, beaucoup plus fréquents, incluent par exemple les commotions cérébrales et hématomes intracrâniens (accumulation de sang à l'intérieur du crâne), et peuvent être **légers, modérés ou sévères**.

Ce rapport concerne les **traumatismes crâniens (fermés) légers**, définis dans la pratique clinique comme des traumatismes associés à au moins un des signes suivants : une perte de connaissance d'une durée de moins de 30 minutes, une amnésie post-traumatique d'une durée de moins de 24 heures, une altération de l'état de conscience (p.ex. confusion, désorientation, somnolence), ou une anomalie neurologique transitoire. Cette catégorie recouvre l'immense majorité des traumatismes crâniens.

Encadré 1 – Classification des patients victimes d'un traumatisme crânien

L'**échelle de Glasgow** (*Glasgow Coma Scale* ou GCS) est actuellement l'outil le plus utilisé pour évaluer le niveau de conscience et le fonctionnement neurologique après un traumatisme crânien. Un score allant de 3 à 15 est attribué sur la base de l'ouverture des yeux, de la réponse motrice (réaction au toucher ou, à défaut, à un stimulus douloureux) et de la réponse verbale (capacité à répondre à des questions simples).

Un score GCS de 13 à 15 (parfois 14 à 15) correspond à un traumatisme crânien léger, un score de 9 à 12/13 à un traumatisme crânien modéré et un score de 3 à 8 à un traumatisme crânien sévère.

1.1.2 Incidence

La littérature rapporte une **incidence très variable d'un pays et d'un groupe d'âge à l'autre** pour les traumatismes crâniens en général (tous niveaux de gravité confondus). Les valeurs vont de quelques dizaines à quelques centaines de cas par an pour 100 000 habitants, avec une tendance à la hausse au fil des années. La majorité des cas (environ 90%) sont légers. Dans la population adulte, les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes.

En Belgique, en 2019, l'incidence standardisée pour l'âge des traumatismes crâniens était estimée à **344 cas pour 100 000 habitants** (un peu plus de 41 000 cas à l'échelon du pays), soit nettement plus que la moyenne de l'Europe occidentale (292 cas pour 100 000 habitants). Néanmoins, les valeurs sous-estiment probablement l'incidence réelle des traumatismes crâniens légers, car elles n'incluent que les patients qui se sont présentés à l'hôpital peu après les faits.

Une étude portant plus spécifiquement sur les patients belges **hospitalisés** rapporte une incidence de 136 cas pour 100 000 habitants en 2016, soit un total de 17 086 cas, dont 45% étaient légers –



une proportion relativement faible qui s'explique vraisemblablement par le fait que la majorité des cas légers ne sont pas hospitalisés et ne sont donc pas repris dans ces chiffres.

1.1.3 Impact des traumatismes crâniens légers

La majorité des traumatismes crâniens légers ne s'accompagnent d'**aucune lésion identifiable à la tomodensitométrie** (CT-scan). Néanmoins, une revue de littérature réalisée en 2015 rapporte qu'une lésion grave devant être traitée sans tarder est observée à l'imagerie dans environ 7% des cas considérés comme légers sur la base de l'examen clinique (score entre 13 et 15 à l'échelle de Glasgow). Un peu moins de 1% de ces cas supposés légers nécessitent une intervention de neurochirurgie et peuvent même déboucher sur un décès.

Même en l'absence de lésions visibles à l'imagerie, les patients victimes d'un traumatisme crânien léger peuvent présenter une série de **symptômes** cognitifs, émotionnels et comportementaux, qui s'estompent le plus souvent en l'espace de 2 à 4 semaines mais peuvent parfois aussi persister durant plusieurs mois. Le **pronostic** dépend avant tout de la gravité du traumatisme initial, mais aussi d'autres facteurs comme sa localisation exacte ou les caractéristiques du patient (âge, état de santé général...).

1.2 Diagnostic des traumatismes crâniens légers

Le **CT-scan de la tête** est l'examen de référence après un traumatisme crânien, car il permet d'identifier avec une sensibilité et une spécificité élevées des lésions qui pourraient nécessiter une opération (p.ex. une fracture du crâne, une accumulation de sang ou d'air à l'intérieur du crâne...).



La **sensibilité** correspond à la proportion de patients présentant une lésion cérébrale qui sont correctement identifiés par un test ou examen (en l'occurrence le CT-scan), ou « vrais positifs ».

La **spécificité** correspond à la proportion de patients sans lésion cérébrale qui sont correctement identifiés par le CT-scan (vrais négatifs).

En d'autres termes, une sensibilité élevée permet de « rater » le moins possible de cas (valeur prédictive négative élevée), tandis qu'une spécificité élevée limite le nombre de cas identifiés à tort (valeur prédictive positive élevée). Pour pouvoir exclure de manière fiable un problème grave, il est surtout important que la sensibilité soit très élevée.

Néanmoins, parce qu'il repose sur les rayons X, cet examen est aussi associé à une (légère) augmentation du risque de cancer. Mieux vaut donc limiter son utilisation lorsque c'est possible, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes. Sachant que les complications sérieuses sont rares (moins de 1% des cas) chez les patients victimes d'un traumatisme crânien léger, le CT-scan n'est pas recommandé de façon systématique dans cette population, mais uniquement en présence de facteurs de risque. Plusieurs **algorithmes cliniques** ont été élaborés pour identifier les patients (soit adultes, soit pédiatriques) chez qui une lésion cérébrale est très peu probable et chez qui cet examen n'est donc pas nécessaire dans l'immédiat.

La majorité de ces algorithmes concernent uniquement les patients avec un traumatisme crânien léger (score GCS de 13 ou plus lors de l'évaluation initiale). Les critères justifiant d'envisager malgré tout un CT-scan sont un peu différents d'une version à l'autre, mais incluent généralement :

- des **facteurs cliniques**, p.ex. vomissements (répétés), convulsions, maux de tête, troubles neurologiques, amnésie prolongée (>30 minutes) ou antérograde (affectant la formation de nouveaux souvenirs), score GCS <15 après deux heures, signes/suspicion de fracture du crâne ;
- des **caractéristiques du patient**, p.ex. l'âge ($\geq 60/65$ ans), certaines comorbidités comme les troubles de la coagulation, la prise de certains médicaments (anticoagulants, antiplaquettaires) ;
- les **circonstances du traumatisme**, p.ex. piéton heurté par une voiture, chute de plus d'un mètre.

Une description plus détaillée des différents algorithmes cliniques est disponible aux **sections 1.2.1** (patients adultes) **et 1.2.2** (patients pédiatriques) **du rapport scientifique**.

1.3 La place potentielle des biomarqueurs

Certains algorithmes cliniques ont démontré leur capacité à identifier correctement une proportion assez élevée (30 à 40%) des patients n'ayant pas besoin d'un CT-scan. Néanmoins, il subsiste encore alors un groupe important de patients sans lésions intracrâniennes qui subiront malgré tout un CT-scan.

Une piste supplémentaire pour réduire encore ce groupe réside dans l'utilisation de **biomarqueurs**, des signaux biochimiques, génétiques ou moléculaires produits par l'organisme qui peuvent signaler la présence ou la gravité d'une maladie ou d'un autre problème. Il existe plusieurs biomarqueurs mesurables dans le sang qui permettent d'exclure la présence d'une lésion cérébrale après un traumatisme crânien léger. Lorsque ce test livre un résultat négatif (c'est-à-dire qu'il indique une absence de lésion), un CT-scan n'est pas nécessaire : le patient peut simplement être renvoyé chez lui, avec des instructions claires sur ce qu'il doit faire si de nouveaux symptômes se manifestent.

1.3.1 La protéine S100β

Le mieux connu et le plus utilisé de ces biomarqueurs sanguins est actuellement la protéine S100β : elle présente une excellente performance pour **exclure une lésion intracrânienne** chez les patients de tous âges lorsqu'elle est mesurée (« dosée ») dans les quelques heures qui suivent le traumatisme. Certains pays (France, pays scandinaves) l'ont d'ailleurs intégrée à leurs guides de pratique clinique. Il y a une dizaine d'années, le KCE a également formulé des recommandations concernant son utilisation et son remboursement dans notre pays ([rapport KCE 261, 2016](#)), mais il semble qu'elle n'ait jamais été adoptée à grande échelle (voir **section 6**).

Ce test a toutefois aussi quelques **défauts**, à commencer par le fait qu'il doit être réalisé au plus tard six heures après le traumatisme (et idéalement plus rapidement). En outre, il est influencé par la pigmentation de la peau (les taux de protéine S100β sont plus élevés chez les personnes de couleur) et n'est pas associé uniquement aux lésions intracrâniennes ; un résultat positif donc peut également être dû à d'autres causes.

1.3.2 GFAP + UCH-L1

D'autres tests basés sur des biomarqueurs pourraient permettre de contourner les limitations de la protéine S100β. C'est notamment le cas de certains **tests combinés** basés sur deux biomarqueurs, la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) et l'ubiquitine carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), qui ne sont pas influencés par la pigmentation cutanée et, surtout, ont une fenêtre d'utilisation beaucoup plus large. En effet, la GFAP est libérée dans le sang dans l'heure qui suit le traumatisme, atteint son pic de concentration après environ 20 heures et diminue ensuite en l'espace d'un à deux jours. L'UCH-L1, elle, peut être détectée dans le sang après 30 minutes, atteint son pic de concentration après 8 heures puis diminue rapidement. En les combinant, on obtient un test qui permet de détecter une lésion cérébrale rapidement (grâce à l'augmentation précoce de l'UCH-L1) ou plus tardivement (grâce à la GFAP, qui est éliminée beaucoup plus lentement).

Trois tests de ce type^a sont actuellement autorisés en Europe. Ils peuvent être utilisés jusqu'à 12 (2 tests) ou 24 heures (1 test) après le traumatisme. L'interprétation des résultats des tests, associée à d'autres informations cliniques, contribue à l'évaluation des patients âgés de 18 ans et plus présentant

^a Un test « point of care », c'est-à-dire un petit appareil portable qui permet de réaliser l'analyse au lit du patient (i-STAT Alinity, Abbott), et deux tests réalisés au laboratoire sur les plateformes Alinity i TBI (Abbott) et VIDAS TBI (BioMérieux).



un traumatisme crânien léger (score de Glasgow entre 13 et 15). Un résultat négatif au test indique l'absence de lésions intracrâniennes aiguës visibles au scanner cérébral.

2 OBJECTIFS ET MÉTHODES

L'objectif de cette étude était d'évaluer **l'intérêt des biomarqueurs sanguins GFAP et UCH-L1 pour exclure la présence d'une lésion cérébrale après un traumatisme crânien léger et limiter ainsi le nombre de CT-scans réalisés chez des patients à faible risque.**

Au cours de la phase préparatoire du projet, il a été décidé d'étudier non seulement les tests combinés utilisant ces deux molécules, mais aussi les deux molécules séparément, même s'il n'existe pas à ce jour de marquage CE pour ces test séparés.

La **performance diagnostique** et le **rapport coût-efficacité** des biomarqueurs GFAP et UCH-L1 ont été explorés par le biais d'une revue de la littérature. La place des biomarqueurs dans les **guides cliniques**, recommandations et textes de consensus européens a également été examinée.

Enfin, une **enquête** a été réalisée auprès des services d'urgence des hôpitaux belges afin de clarifier comment les patients qui se présentent avec un traumatisme crânien léger sont actuellement évalués, et quels sont les éventuels **obstacles** à l'utilisation de biomarqueurs sur le terrain.

3 PERFORMANCE CLINIQUE

Notre revue de littérature a inclus un total de **27 études**, dont 25 portaient sur une population adulte. Chez les enfants, les données disponibles sont actuellement peu nombreuses, mais de nouvelles études sont en cours.

Il est important de noter que les performances de ces biomarqueurs ont été la plupart du temps évaluées rétrospectivement sur des échantillons de sang congelés, y compris pour les tests réalisés avec l'appareil portable. Il y a donc très peu d'informations scientifiques sur l'utilisation de ces tests en conditions réelles (performance diagnostique, impact sur d'autres paramètres tels que le temps d'attente, acceptabilité du test pour les cliniciens...). En d'autres termes, **des recherches restent nécessaires pour confirmer leur valeur ajoutée sur le terrain** et notamment leur impact sur le fonctionnement des services d'urgence (flux des patients, temps d'attente...), sur les coûts, etc.

3.1 GFAP + UCH-L1

Nous avons identifié 18 études sur l'évaluation des performances diagnostiques de la combinaison GFAP+UCH-L1 par rapport aux résultats du CT-scan (test de référence). Sur la base d'une méta-analyse de 15 études^b, incluant un total de 10.440 patients adultes, **la sensibilité moyenne du dosage du GFAP+UCH-L1 s'élève à 98% (IC 95% : 96-99) et sa spécificité à 29% (IC 95% : 25-34)**, le **rapport de vraisemblance négatif** étant à 0,08 (IC 95% : 0,05-0,12). Un résultat négatif permet donc **d'exclure la présence d'une lésion cérébrale avec un très haut degré de certitude**. Ce pouvoir excluant du test variait peu en fonction du test utilisé, de la fréquence des lésions cérébrales identifiées, ou de l'âge. Néanmoins, la faible spécificité du test débouche sur un nombre non négligeable de faux positifs, ce qui **limite son potentiel en termes de réduction des CT-scans non nécessaires (en moyenne 30%)**.



Le rapport de vraisemblance négatif (LR-) combine sensibilité et spécificité (voir plus haut). Le LR-mesure à quel point un test négatif rend une lésion cérébrale improbable, en comparant les

^b Trois études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse, deux en raison d'un manque de données utiles, la troisième parce qu'elle était la seule à porter sur une population pédiatrique.

personnes malades et non malades. Plus il est proche de 0, plus un résultat négatif est fiable pour exclure la maladie.

Notons au passage que, si la sensibilité du test combiné varie peu en fonction de l'âge, la spécificité tend à être beaucoup plus faible chez les personnes de 65 ans ou plus que chez des sujets plus jeunes. Certaines études ont examiné si ce paramètre pouvait être amélioré en appliquant des valeurs-seuils différentes en fonction de l'âge pour déterminer si le résultat du test est positif ou négatif, avec des résultats prometteurs.

3.2 GFAP seule et UCH-L1 seule

Sur la base d'une méta-analyse de 18 études (dont 9 en commun avec l'évaluation du dosage combiné GFAP+UCH-L1), la sensibilité groupée pour la GFAP seule s'élève à 94%, la spécificité à 43%. Le LR- est de 0,14. Même s'il est un peu inférieur au test combiné, le **test GFAP semble donc également avoir un pouvoir excluant élevé**.

Par contre, les résultats pour l'UCH-L1 seule sont beaucoup moins bons, avec une sensibilité inférieure à 80% dans la majorité des 14 études identifiées.

4 ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Une revue de la littérature existante a permis d'identifier trois études pertinentes concernant l'évaluation économique des biomarqueurs dans le cadre de la prise en charge des patients victimes d'un traumatisme crânien léger : deux analyses coût-utilité réalisées en France et aux États-Unis, et une analyse d'impact budgétaire espagnole. Elles comparent toutes les trois le recours au test combiné GFAP + UCH-L1 aux approches actuellement utilisées dans la pratique.

4.1 Résultats

Dans l'ensemble, ces trois études **confirment le potentiel de stratégies reposant sur les biomarqueurs** pour exclure une lésion cérébrale chez les patients victimes d'un traumatisme crânien léger sans avoir recours à l'imagerie, et donc pour réduire le nombre de CT-scans inutiles et améliorer l'utilisation des ressources. Elles semblent **particulièrement utiles dans les cas où les algorithmes cliniques ne permettent ni d'établir ni d'exclure avec certitude la nécessité d'un CT-scan**.

Les deux études européennes rapportent également un **potentiel d'économies**, dont l'ampleur est toutefois fortement influencée par le type d'analyse et l'horizon temporel utilisé (analyse d'impact budgétaire à court terme vs. analyse coût-utilité sur le long terme), les hypothèses du modèle (p.ex. pourcentage de CT-scans évités), ou encore par les facteurs de coût pris en compte.

4.2 Limitations

Il est important de souligner que ces études reposent toutes sur un certain nombre de suppositions dont les fondements empiriques sont assez limités, en particulier en ce qui concerne la réalité concrète des pratiques cliniques. Elles comportent donc une part d'**incertitude**.

En outre, il n'est pas certain que leurs résultats soient pertinents pour notre pays ou même **transposables** au contexte belge, en raison des différences dans les systèmes de santé et du manque de données nationales concernant les pratiques cliniques.

Seule l'étude américaine tient compte de l'utilisation d'un **algorithme clinique**, tandis que les deux études européennes partent d'un modèle très simplifié où les patients bénéficient soit d'un CT-scan, soit de la mesure de la protéine S100β, soit du test combiné GFAP+UCH-L1. Dans les faits, les biomarqueurs ne devraient toutefois jamais remplacer l'évaluation clinique, mais la compléter si nécessaire.

Enfin, aucun des modèles n'aborde les **défis pratiques** posés par l'utilisation du test combiné (disponibilité des tests et des systèmes d'analyse, délai d'obtention des résultats, connaissances des cliniciens...), alors que ceux-ci peuvent avoir un impact non négligeable sur son adoption.



5 LES BIOMARQUEURS DANS LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

L'intérêt croissant rencontré par les biomarqueurs dans le contexte des traumatismes crâniens légers depuis quelques années a donné lieu à la formulation d'un certain nombre de recommandations nationales et internationales dans ce domaine. Nous avons identifié **cinq documents de guidance européens** (guides cliniques, recommandations ou textes de consensus) où cette thématique est abordée : des recommandations britanniques, françaises, scandinaves et espagnoles, ainsi qu'un texte de consensus européen basé sur la contribution d'experts de sept pays.

La majorité de ces recommandations s'accordent sur le fait **que les biomarqueurs peuvent contribuer à réduire le recours inutile au CT-scan** chez les patients victimes d'un traumatisme crânien léger. Seul le guide clinique du NICE britannique juge prématuré de recommander leur utilisation dans ce contexte, les données probantes disponibles étant jugées trop peu convaincantes.

La population-cible, les tests recommandés et les délais d'utilisation diffèrent légèrement d'une source à l'autre. Les recommandations françaises et espagnoles et le texte de consensus européen mentionnent l'utilisation du test combiné **GFAP + UCH-L1**, à réaliser **dans les 12 heures qui suivent le traumatisme**. Les recommandations françaises mentionnent également la **protéine S100β**, qui peut être utilisée **dans les 3 heures** qui suivent le traumatisme chez les patients à risque modéré. Les recommandations scandinaves élargissent cette fenêtre à **6 heures**, mais uniquement pour les patients à faible risque – une approche qui a été abondamment validée dans la pratique clinique. Elles ne mentionnent pas (encore) le test combiné, mais sont actuellement en cours de révision. Le texte de consensus européen mentionne les deux options, mais appelle à la prudence dans l'utilisation de la protéine S100β en raison de ses limitations.

Enfin, là encore, toutes les sources étudiées insistent sur l'importance fondamentale d'**une évaluation clinique basée sur des algorithmes validés** : même lorsque les biomarqueurs sont recommandés, ils doivent toujours être utilisés en complément de cette dernière, pour éclairer la prise de décision dans les « cas limites » où un risque faible ou élevé ne peut pas être clairement établi (p.ex. score de 15 à l'échelle de Glasgow, mais présence de symptômes ou de facteurs de risque) et pour accroître la précision diagnostique dans certaines populations où les algorithmes cliniques présentent certaines limitations (p.ex. personnes âgées ou sous influence de l'alcool).

6 LA RÉALITÉ BELGE

Pour nous faire une idée plus claire de la manière dont les patients qui se présentent aux urgences avec un traumatisme crânien léger sont actuellement évalués et diagnostiqués dans notre pays et explorer le potentiel concret des biomarqueurs sanguins pour réduire le recours au CT-scan dans cette population, nous avons sollicité les services d'urgence de tous les hôpitaux belges pour une enquête.

Sur un total de 103 établissements, 33 ont accepté de participer (32%). Vingt-trois disposent d'un **CT-scan au sein du service d'urgence** ; dans les 10 autres, il est possible d'y avoir accès endéans l'heure. Le **personnel technique** requis est présent sur place 24h/24 dans 20 hôpitaux et présent sur place ou appelable dans les 13 autres.

6.1 Une population très variable, et pas toujours bien connue

Seule une minorité des hôpitaux participants (12%) disposent de chiffres précis sur le **nombre de traumatismes crâniens (légers)** pris en charge dans leur service d'urgence, et 43% n'étaient pas en mesure de nous fournir d'estimations fiables.

Le nombre annuel de cas semble toutefois extrêmement variable d'un hôpital à l'autre, avec une fourchette allant de quelques dizaines à plusieurs milliers et une moyenne annuelle d'un peu moins de 400 cas pédiatriques (dont 91% légers) et 800 cas adultes (dont 78% légers) en 2023 et 2024.

6.2 CT or not CT ?

Le recours au CT-scan en présence d'un traumatisme crânien léger est également très variable d'un service d'urgence à l'autre. Plus de la moitié y ont recours chez **plus de 60% des patients adultes**, un tiers chez plus de 70% d'entre eux. L'examen est beaucoup moins utilisé chez les enfants : la grande majorité des hôpitaux déclarent le réaliser chez **moins de 20% des patients pédiatriques**. Ces derniers sont par contre plus souvent placés en observation.

Une majorité d'hôpitaux utilisent un ou plusieurs **guides cliniques ou algorithmes** pour évaluer la nécessité d'un CT-scan. Néanmoins, 80% recommanderaient automatiquement cet examen dans certaines situations (les plus citées étaient des vomissements répétés, un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire chez un patient ≥ 65 ans et un score GCS de 13). La **décision** de réaliser ou non un CT-scan est généralement prise endéans deux heures, et les résultats sont le plus souvent disponibles dans l'heure (63% des répondants).

6.3 Les biomarqueurs mal connus et peu utilisés

Près de 39% des hôpitaux n'étaient pas en mesure de répondre au volet de l'enquête concernant les biomarqueurs, ce qui dénote une connaissance limitée de ces outils diagnostiques. Environ un tiers de ceux qui ont répondu estiment en outre qu'ils ne sont **pas intéressants** à utiliser au service des urgences.

Dans les faits, **un seul des hôpitaux participants utilise un biomarqueur dans ce contexte**, la protéine S100 β (qui est aussi, globalement, la molécule la mieux connue). Les **raisons invoquées pour ne pas le faire** incluent un manque de formation ou de connaissances, l'absence de remboursement, le manque de confiance dans la précision du test, la crainte de passer à côté d'une complication et des difficultés pratiques/logistiques.

6.4 Quelles conditions ?

Nos répondants envisagent le recours aux biomarqueurs surtout pour clarifier les cas « limites » ou **ambigus à l'évaluation clinique**, en particulier en présence d'un score GCS de 13 à 15 avec amnésie rétrograde (touchant des événements survenus avant le traumatisme), suspicion de perte de connaissance, vomissements répétés, prise d'anticoagulants ou âge ≥ 65 ans. Certains évoquent aussi leur utilisation dans un public plus jeune, où il est plus important de limiter l'exposition aux radiations.

Parmi les **caractéristiques** qu'un tel test devrait posséder, les répondants citent avant tout une sensibilité élevée ($\geq 95\%$) et des résultats rapides (une heure ou moins). Un prix abordable et la compatibilité avec l'infrastructure de laboratoire existante sont également des facteurs importants.

Encadré 2 – Quelle économie possible en Belgique ?

Il n'était pas possible de réaliser une analyse coût-efficacité détaillée pour la Belgique en raison des limitations des données disponibles. Nous avons néanmoins fait l'exercice – sur la base de calculs informés par les données de la littérature et les résultats de notre enquête – d'évaluer combien de CT-scans de la tête pourraient théoriquement être évités en Belgique grâce au test GFAP+UCH-L1.

Sans entrer dans les détails des calculs (que les lecteurs intéressés peuvent consulter au chapitre 7 du rapport scientifique), cette approche permettrait, pour une **population théorique de 10 000 patients** admis aux urgences avec un traumatisme crânien :

- d'éviter 26,02% de CT-scans en comparaison avec la pratique clinique actuelle ;
- d'économiser un total de €237 259 en coûts d'imagerie évités, correspondant aux CT-scans non réalisés (€225 179 à charge de l'assurance maladie et €12 080 de contributions personnelles des patients).



Un prix officiel n'a pas encore été fixé pour le test GFAP+UCH-L1. Néanmoins, sur la base des chiffres ci-dessus, **un coût de €50,70 par test déboucherait sur un impact budgétaire nul** (le coût du test étant alors entièrement compensé par l'économie sur les CT-scans).

Il importe de souligner qu'il s'agit ici d'**estimations extrêmement simplifiées**, basées sur un certain nombre d'hypothèses qui ne se vérifieraient probablement pas dans la pratique (nous avons par exemple supposé que, si les biomarqueurs étaient disponibles, ils seraient utilisés chez tous les patients qui sont actuellement orientés vers un CT-scan sur la base de l'examen clinique). En outre, elles ne prennent en compte que l'économie réalisée sur le coût des CT-scans. Nous n'avons pas examiné l'impact positif ou négatif éventuel sur **d'autres postes de dépenses**, comme par exemple les mises en observation, les hospitalisations, la chirurgie ou le suivi ultérieur des patients.

7 CONCLUSION

Notre étude démontre que le test combiné GFAP + UCH-L1 présente une sensibilité élevée (98%) et une excellente capacité à exclure une lésion cérébrale après un traumatisme crânien léger. Sa performance diagnostique est comparable à celle de la protéine S100 β , avec l'avantage supplémentaire de résultats indépendants de la pigmentation cutanée et, surtout, d'une fenêtre temporelle d'utilisation plus longue. Cette dernière représente un atout non négligeable dans le contexte d'un service d'urgence, où le temps qui s'écoule entre l'accident, l'admission du patient et la prise de sang n'est pas toujours maîtrisable.

C'est donc assez logiquement que ce nouvel outil diagnostique suscite un intérêt croissant partout en Europe, même si des études supplémentaires (et en particulier des études prospectives en conditions réelles) restent nécessaires.

Le potentiel du test combiné en termes de réduction du nombre de CT-scans inutiles est toutefois quelque peu limité par sa faible spécificité (29%), qui débouche sur une proportion non négligeable de faux positifs (avec CT-scan « inutile » à la clé), en particulier chez les patients plus âgés. L'affinage des seuils de positivité du test en fonction de l'âge pourrait contribuer à améliorer la spécificité sans perdre en sensibilité, ce qui est évidemment essentiel (puisque la préoccupation première, ne l'oublions pas, est tout de même qu'aucune lésion cérébrale ne passe entre les mailles du filet diagnostique !).

En outre, notre enquête dans les hôpitaux belges met clairement en relief le large fossé qui sépare la théorie de la réalité du terrain, où des considérations pratiques (remboursement, disponibilité, délais, organisation du travail...), des habitudes bien installées et un manque de connaissances et de confiance pèsent parfois très lourd dans la balance. La preuve ? Un biomarqueur – la protéine S100 β – est déjà disponible, et l'expérience d'autres pays comme la Suède ou la France montre qu'il peut être utilisé avec succès. Chez nous, son usage semble rester marginal, et il serait sans doute très optimiste de présumer que le test combiné sera adopté à grande échelle si son utilisation n'est pas activement encouragée et prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que par les associations de médecins spécialistes.

Enfin, et c'est un point capital sur lequel toutes les recommandations insistent, les biomarqueurs sanguins ne peuvent jamais se substituer aux algorithmes cliniques validés : ils offrent une aide lorsque ceux-ci ne permettent pas de trancher avec certitude, pas une alternative qui permettrait de s'en passer. En Belgique, une harmonisation des pratiques serait bienvenue sur ce plan, car on constate que l'approche utilisée varie parfois sensiblement d'un service d'urgence à l'autre.

■ RECOMMANDATIONS^c

Aux médecins des services d'urgence et aux organisations professionnelles et sociétés scientifiques belges :

*Note : vu les données limitées disponibles sur l'utilisation des biomarqueurs dans le cadre des traumatismes crâniens légers chez les enfants, **les recommandations ci-dessous se concentrent sur les patients adultes.***

1. Nous recommandons l'adoption nationale d'un algorithme clinique validé et clairement défini (p.ex. l'algorithme canadien CCTH) pour l'évaluation des traumatismes crâniens légers. Ceci devrait précéder toute prise en considération de l'utilisation de biomarqueurs sanguins et être facilité et soutenu par une collaboration active des organisations professionnelles et des sociétés scientifiques belges (comme la Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine (BeSEDiM), la *Belgian Neurological Society* (BNS) et la *Belgian Society for Neurosurgery* (BSN)).

Justification : En Belgique, la pratique actuelle semble présenter une hétérogénéité considérable entre les hôpitaux dans la structuration de l'évaluation clinique et le recours – souvent fréquent au CT-scan en cas de traumatisme crânien léger chez les adultes. L'utilisation, à l'échelle nationale, d'un même algorithme clinique pour déterminer quand un CT-scan peut être évité pourrait apporter aux cliniciens un cadre médico-légal défendable (ce qui réduirait le recours excessif aux tests par crainte d'une erreur). Une telle standardisation est aussi un prérequis essentiel à une intégration efficace et appropriée des biomarqueurs sanguins dans les trajectoires cliniques.

L'implication active des associations professionnelles concernées pourrait contribuer à en optimiser l'adoption et l'acceptabilité partout en Belgique.

2. Nous recommandons, après une évaluation clinique adéquate au moyen d'un algorithme clinique validé, d'envisager le dosage de biomarqueurs sanguins (GFAP+UCH-L1 ou protéine S100 β) chez les adultes présentant un traumatisme crânien léger (c'est-à-dire ceux avec un score de Glasgow de 13 à 15) quand le recours à un CT-scan est envisagé, afin d'exclure une lésion intracrânienne tout en limitant les scanners inutiles.

Justification : Les tests basés sur des biomarqueurs ont reçu l'approbation de la FDA et la certification CE pour une utilisation à titre adjuvant uniquement, pas en tant qu'outils diagnostiques pouvant être utilisés seuls. Tous les tests approuvés mentionnent explicitement qu'ils sont prévus pour être utilisés en combinaison avec des données cliniques (anamnèse, examen clinique), comme aide à la prise de décision. De même, toutes les données probantes existantes concernent leur utilisation en seconde intention, après l'évaluation clinique. Appliquer les tests de façon indiscriminée pourrait conduire à une augmentation du nombre de scanners.

^c Le KCE reste seul responsable des recommandations.



3. Nous ne recommandons pas le dosage des biomarqueurs chez :

- a. Les patients chez qui le dosage des biomarqueurs ne peut pas être réalisé dans les délais spécifiés dans l'autorisation de mise sur le marché.

Justification : L'autorisation des tests commerciaux n'est valable que pour l'utilisation dans une certaine fenêtre temporelle (6 heures après le traumatisme pour la protéine S100 β , de 12 à 24 heures pour GFAP+UCH-L1 en fonction du test utilisé).

- b. Les patients âgés de 65 ans ou plus.

Justification : La très faible spécificité des biomarqueurs dans ce groupe d'âge limite l'utilité du dosage. Des études sont toutefois en cours dans cette population, y compris sur l'adaptation des valeurs-seuils du test pour les personnes âgées, et cette recommandation devrait être réexaminée lorsque leurs résultats seront disponibles. Voir le rapport scientifique pour plus d'informations.

- c. Les patients présentant des signes ou symptômes qui nécessitent la réalisation d'un CT-scan indépendamment des résultats du dosage des biomarqueurs.

Justification : Dans ce cas de figure, les résultats du dosage des biomarqueurs ne changerait rien à l'approche utilisée (pas de réduction du nombre de CT-scans) et pourrait même accroître les coûts (de laboratoire).

- d. Les patients polytraumatisés.

Justification : Il n'y a pas d'exclusion réglementaire, mais les données probantes sont limitées. Bien que les indications approuvées par la FDA n'excluent pas les patients polytraumatisés ou avec un traumatisme extracrânien, les études pivot ont inclus relativement peu de patients avec un polytraumatisme majeur. Un traumatisme extracrânien peut augmenter les taux de biomarqueurs, ce qui en abaisse la spécificité. En cas de polytraumatisme, la décision de réaliser un CT-scan se base généralement sur d'autres facteurs (besoin d'un examen d'imagerie dans plusieurs zones du corps).

- e. Les patients avec un trouble de la coagulation sanguine ou sous anticoagulants.

Justification : Un risque accru de saignements constitue le principal effet secondaire du traitement anticoagulant. Un CT-scan est donc indiqué.

Au ministre de la Santé publique et des Affaires sociales et aux comités concernés de l'INAMI :

4. Nous recommandons d'envisager un remboursement temporaire de l'utilisation des biomarqueurs (protéine S100 β ou GFAP+UCH-L1) lorsqu'ils s'inscrivent dans un algorithme validé (voir recommandation 3). Ce remboursement temporaire devrait être explicitement lié à une évaluation structurée en conditions réelles, planifiée à l'avance, pour s'assurer que toutes les données pertinentes (impact sur le recours au CT-scan et sur les coûts associés) soient capturées (voir recommandation 5).

Cette évaluation devrait être clôturée avant toute décision concernant un éventuel remboursement définitif.

Au secteur de la recherche :

5. L'utilisation de ces biomarqueurs (GFAP+UCH-L1 ou protéine S100 β) devrait être étudiée en conditions réelles en Belgique (voir recommandation 4).

Justification : Des données probantes de qualité modérée à faible en provenance d'études diagnostiques indiquent que le recours aux biomarqueurs peut réduire d'environ 30% le nombre de CT-scans inutiles. L'extrapolation de ces résultats à la pratique clinique en Belgique n'a toutefois pas encore été validée, et il est donc nécessaire de réaliser une évaluation qui inclurait aussi :

- a. Une analyse des coûts liés à l'utilisation d'algorithmes cliniques validés en combinaison soit avec un test GFAP+UCH-L1, soit avec la protéine S100 β . L'analyse doit inclure tous les frais pertinents, comme notamment les dépenses relatives au suivi (p.ex. si une lésion intracrânienne n'est pas identifiée), les coûts d'implémentation de nouvelles plateformes diagnostiques, et la formation du personnel.
 - b. Une analyse de l'impact sur l'organisation des services hospitaliers, ainsi que l'acceptabilité et l'utilisation effective des algorithmes cliniques et biomarqueurs par les cliniciens, et les obstacles potentiels à une adoption à grande échelle.
6. Nous recommandons également d'évaluer de façon plus poussée la pertinence de ces biomarqueurs dans les populations suivantes :

- a. Enfants de moins de 18 ans.

Justification : À ce jour, les études dans cette population sont peu nombreuses (mais prometteuses). Une vaste étude européenne est actuellement en cours (BRAINI-2 Paediatric, n=2 880). Voir le rapport scientifique pour plus d'informations.

- b. Patients de 65 ans et plus.

Justification : Dans cette population, de nouvelles valeurs-seuils pour les résultats des tests ont déjà été explorées et semblent relativement prometteuses. Elles devraient toutefois être clarifiées afin d'améliorer la spécificité des biomarqueurs dans cette population particulièrement concernée. Une étude européenne de grande envergure est en cours (BRAINI2ELDER, n=2 850). Voir le rapport scientifique pour plus d'informations.



COLOPHON

Titre :	Utilisation de biomarqueurs sanguins pour exclure une lésion cérébrale après un traumatisme crânien léger – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Dominique Roberfroid (KCE), Vicky Jaspers (KCE)
Directeur scientifique:	Ann Van den Bruel (KCE)
Program manager:	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Spécialiste de l'information pour la recherche en santé :	Nicolas Fairon (KCE)
Logistique des enquêtes, extraction, transformation et mise à disposition des données :	Carl Devos (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Emily Van Coolput (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Experts externes et stakeholders:	Bart Depreitere (UZ Leuven), Ives Hubloue (Vrije Universiteit Brussel (VUB)), Aurélie Ladang (Université de Liège (ULiège)), Stefano Malinverni (Centre hospitalier universitaire Saint-Pierre (CHU Saint-Pierre)), Francisco Moya Torrecilla (Vithas Xanit International Hospital, Espagne), Vincent Sapin (Centre hospitalier universitaire Clermont-Ferrand, France (CHU Clermont-Ferrand)), Patrick Van de Voorde (Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine (BeSEDiM)), Philip Verdonck (Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA))
Validateurs externes :	András Büki (Örebro University, Suède), Andrew Maas (Center-TBI, (UZA)), Sophie Richter (University of Cambridge, Royaume-Uni)
Remerciements :	Nous remercions tous les experts qui ont participé à notre enquête. Nous remercions également les personnes suivantes pour leur précieuse contribution à notre étude : Elena Costa (KCE), Vaibhav Garud (bioMérieux), Laura Guajardo (Abbott Diagnostics, Espagne), Célia Primus (KCE), Kristel Rülle (Abbott Diagnostics, Belgique) et Helena Van Deynse (KCE).
Intérêts déclarés KCE:	Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires. Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux



conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.

Intérêts déclarés
externes :

Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.

Layout :

Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

29 janvier 2026

Numéro de projet :

2023-11

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Brain Injuries, Traumatic; Biomarkers; Diagnostic Tests

Classification NLM :

WL 354 (brain injuries)

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2026/10.273/12

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce
rapport ?

San Miguel L, Roberfroid D, Jespers V. Utilisation de biomarqueurs sanguins pour exclure une lésion cérébrale après un traumatisme crânien léger – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2026. KCE Reports 415Bs. <https://doi.org/10.57598/R415BS>.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.