

Mémoire de Maîtrise en médecine

Xanthochromie du liquide céphalo-rachidien (LCR): sensibilité et spécificité de la spectrophotométrie dans le diagnostic d'une hémorragie sous- arachnoïdienne

Etudiante

Kaliska Pedrazzoli

Tuteur

Dr Olivier Braissant, PD, MER
Laboratoire de chimie clinique, CHUV

Expert

Dr Olivier Hügli, PD, MER
Service des urgences, CHUV

Lausanne, janvier 2018

Tables des matières

Abstract	4
Introduction	5
Analyse du LCR.....	8
La spectrophotométrie et l'inspection visuelle	11
Objectif de la recherche	12
Méthodologie	12
Résultats	12
Discussion	17
Limites	19
Conclusion.....	20
Bibliographie	21

Résumé des tableaux et figures

Figure 1 : Règle d'Ottawa-HSA	6
Figure 2 : Algorithme diagnostique de Bianchi et al. (2017)	7
Figure 3 : Dégradation de l'hémoglobine en bilirubine par les macrophages	8
Figure 4 : (A) spectrophotométrie qui révèle un LCR normal	9
(B) spectrophotométrie qui révèle la présence d'hémoglobine dans le LCR	9
(C) spectrophotométrie qui révèle la présence de bilirubine et d'hémoglobine	9
Figure 5 : Arbre décisionnel pour l'interprétation d'un examen de spectrophotométrie du LCR	11
Figure 6 : Résumé des résultats de l'étude	15
Tableau 1 : Répartition des résultats LSPEC entre 2013 et 2017	13
Tableau 2 : Diagnostic d'HSA et nombre de documents non disponibles selon résultat LSPEC	13
Tableau 3 : Calcul de sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positive et négative (test positif = bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines à < 550 mg/l test négatif = bilirubine ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine ≤ 0.1 µmol/l)	16
Tableau 4 : Calcul de sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positive et négative (test positif = bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines à < ou ≥ 550 mg/l test négatif = bilirubine ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine ≤ ou > 0.1 µmol/l)	17

Abstract

Introduction:

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est une pathologie rare avec une incidence estimée à environ 1 cas sur 10'000 personnes par année qui néanmoins comporte une mortalité et des séquelles importantes pour les survivants. Il n'y a pas de consensus international sur un algorithme diagnostique à adopter face à la suspicion d'une HSA. Au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), le premier examen effectué en cas de suspicion d'HSA est une tomodensitométrie cérébrale suivi d'une analyse spectrophotométrique du LCR prélevé par ponction lombaire.

Objectif:

Déterminer la sensibilité et la spécificité de l'analyse spectrophotométrique du LCR (LSPEC) face à la suspicion d'HSA et évaluer l'impact du résultat spectrophotométrique sur le diagnostic et la prise en charge du patient. Ce travail avait également pour but, à l'origine, de comparer l'inspection visuelle du LCR avec les résultats de spectrophotométrie, mais cette partie du travail n'a pas pu être effectuée, la qualification des LCR ne se mettant en place au laboratoire de chimie clinique que dès janvier 2018.

Méthode:

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Les analyses spectrophotométriques effectuées auprès du CHUV entre 2013 et 2017 ont été extraites et les dossiers médicaux correspondants étudiés. Pour la détermination de la sensibilité et de la spécificité nous avons retenu comme test positif uniquement les spectrophotométries avec un taux de bilirubine à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et un taux de protéines à $< 550 \text{ mg/l}$. Comme test négatif nous avons retenu uniquement les spectrophotométries avec une bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et une hémoglobine à $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$.

Résultats:

Entre 2013 et 2017, 772 LSPEC ont été effectuées. De ces LSPEC seuls 519 dossiers correspondants ont pu être étudiés. Dans 461 LSPEC négatifs (hémoglobine $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$ et bilirubine $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$), nous avons identifié 457 cas où le diagnostic d'HSA a été écarté (vrais négatifs) contre 4 cas où finalement le diagnostic posé était une HSA (faux négatifs). Dans les 30 LSPEC qui montraient la présence isolée d'hémoglobine (hémoglobine $> 0.1 \mu\text{mol/l}$ et bilirubine $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$) aucune HSA n'a été mise en évidence. Dans les 26 LSPEC qui montraient la présence de bilirubine et un taux élevé de protéines (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines $\geq 550 \text{ mg/l}$), 11 étaient finalement des HSA alors que pour les autres 14 un diagnostic différent a été retenu. Dans les 3 LSPEC positifs (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines $< 550 \text{ mg/l}$), nous avons identifié 1 diagnostic d'HSA (vrai positif) contre 2 cas où le diagnostic d'HSA n'a pas été retenu (faux positifs). La sensibilité et la spécificité ont été calculées à 20% et 99.6% respectivement. Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) ont été calculées à 33.3% et 99.1% respectivement. Nous avons ensuite recalculé les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN en prenant en compte toutes les analyses LSPEC et définissant comme test positif tout LSPEC mettant en évidence de la bilirubine, indépendamment du taux de protéine (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines à $<$ ou $\geq 550 \text{ mg/l}$), et comme test négatif, tout LSPEC mettant en évidence l'absence de bilirubine indépendamment du taux d'hémoglobine (bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et hémoglobine \leq ou $> 0.1 \mu\text{mol/l}$). Suite à ce recalcule nous avons obtenu une sensibilité à 75%, une spécificité à 96.8%, une VPP à 42,9% et une VPN à 99.2%.

Discussion:

Il n'y a pas de valeurs de référence concernant la sensibilité et la spécificité de la spectrophotométrie du LCR pour le diagnostic des HSA. Cela dit les valeurs obtenues dans cette étude diffèrent des valeurs proposées dans une revue systématique de 12 études menée par Chu et al en 2014(1). En effet nous obtenons une sensibilité de 20% (contre 87%) et une spécificité à 99.6% (contre 86%).

Cette différence peut tout d'abord être expliquée par l'hétérogénéité des études à partir desquelles les valeurs de sensibilité et de spécificité ont été poolées dans cette revue systématique. La valeur basse de sensibilité pourrait aussi être due au fait que notre étude prend en considération tous les types d'HSA alors que dans la revue de Chu et al (2014) seules les HSA d'origine anévrysmale étaient prises en compte. La valeur haute de spécificité, pourrait quant à elle, être due au fait que nous avons pris comme test positif uniquement les LCR contenant de la bilirubine ($> 0.3 \mu\text{mol/l}$) sans protéines ($< 550 \text{ mg/l}$) tandis que les études de la revue ont, pour la plupart, retenu comme positifs les LCR contenant de la bilirubine ($> 0.3 \mu\text{mol/l}$) indépendamment du taux de protéines. Pour comparer au mieux les résultats nous avons recalculé les valeurs de spécificité et sensibilité prenant en compte comme test positif tout LSPEC mettant en évidence de la bilirubine, indépendamment du taux de protéine (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines à $<$ ou $\geq 550 \text{ mg/l}$), et comme test négatif, tout LSPEC mettant en évidence l'absence de bilirubine indépendamment du taux d'hémoglobine (bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et hémoglobine \leq ou $> 0.1 \mu\text{mol/l}$). Suite à ce recalcule nous avons obtenu une spécificité à 96.8% qui se rapproche donc des valeurs mises en évidence dans la littérature mais qui reste tout de même au-dessus et une sensibilité à 75% elle aussi plus proche des valeurs de littérature tout en restant bien au-dessous.

Conclusion:

Les valeurs de sensibilité et spécificité estimées dans cette étude sont issues d'un échantillon restreint de patients et leur fiabilité est limitée à cause de la faible incidence d'une HSA. À l'heure actuelle il n'y a pas encore de valeurs de référence pour la sensibilité et la spécificité. Les études menées jusqu'à présent sont très hétérogènes notamment pour ce qui concerne la définition de HSA, la définition de test positif et test négatif et la modalité des follow up.

Il serait intéressant d'évaluer le rendement de la spectrophotométrie intégrée dans l'algorithme diagnostique proposé par Bianchi et al. (2) qui permet, face à la suspicion d'une HSA, d'évaluer la probabilité pré-test et de décider comment poursuivre les investigations.

Mots-Clés: hémorragie sous-arachnoïdienne, spectrophotométrie, bilirubine, LCR

Introduction

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est un saignement dans l'espace méningé qui est dû, dans 85% des cas, à une rupture d'anévrysme sacculaire situé dans la circulation antérieure du cercle de Willis. Les autres causes incluent les traumatismes, les malformations artérioveineuses, les vasculites, les dissections artérielles, les angiopathies amyloïdes, les coagulopathies et la consommation de drogues vasoactives (3).

L'incidence de l'HSA est estimée à environ 1 cas sur 10'000 personnes par année (4), une condition rare mais qui présente une mortalité élevée qui va de 30% à 70%, ainsi que des séquelles importantes pour les survivants (5).

Le symptôme principal d'une HSA est une céphalée intense et soudaine, qui diffère des céphalées ressenties auparavant (6). Elle peut être brutale, survenant «en coup de tonnerre», ou occasionnellement subaigüe avec un délai d'une heure avant d'atteindre l'intensité maximale de la douleur (7). Une HSA peut, entre autres, se présenter avec des nausées, des vomissements, une diplopie, une syncope, une crise comitiale, des troubles de vigilance, un état confusionnel aigu, et des signes neurologiques focaux (8).

Les facteurs de risque pour une HSA sont le sexe féminin, des antécédents personnels et familiaux d'HSA, la polykystose hépatocystique, le tabagisme, la consommation de cocaïne, l'hypertension artérielle et l'abus d'alcool (8).

Il n'y a pas de consensus international par rapport à un algorithme décisionnel à adopter face à la suspicion clinique d'une HSA. Cela varie en fonction du pays, de la région et des hôpitaux eux-mêmes (9). À ce propos Perry et al. (10) ont élaboré des critères cliniques, à partir desquels ils ont dérivé la règle dite d'Ottawa-HSA, qui, utilisée dans certaines conditions, permet, avec une sensibilité de 100%, d'écarter une HSA (**Figure 1**). Cette règle a été récemment validée par une nouvelle étude de cohorte prospective multicentrique en 2017, toujours par Perry et al (11).

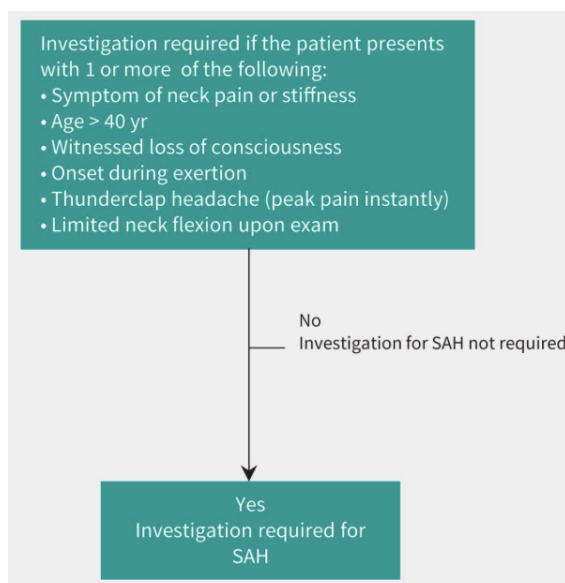


Figure 1 : La règle d'Ottawa-HSA (d'après perry et al 2013).

Utilisable pour des patients alertes, >15ans, avec une céphalée nouvelle, aiguë, sévère et non traumatique, qui atteint son intensité maximale en 1h. Ne pas utiliser cette règle chez les patients avec des déficits neurologiques nouveaux, antécédents d'anévrismes, HSA ou tumeur cérébrale, ou une histoire avec des céphalées similaires (≥ 3 épisodes dans ≥ 6 mois)

Cela dit cette règle n'est pas encore systématiquement utilisée dans les services des urgences et dans la pratique courante, le premier examen auquel est soumis un patient chez qui l'on suspecte une HSA étant généralement une tomodensitométrie (CT) cérébrale sans injection de produit de contraste, afin d'identifier un éventuel saignement. Le CT a une excellente sensibilité dans le cadre d'une HSA aigüe. En effet, si il est pratiqué dans les premières heures qui suivent l'apparition des symptômes, la sensibilité est de l'ordre de 98-100% (12)(13). Avec le temps la sensibilité tend à baisser, car le saignement sous-arachnoïdien est rapidement éliminé par le cerveau. En effet, six

heures après le début du saignement, la sensibilité du CT descend à 86-93% (13) et chute à 50% après une semaine (14).

Dans les cas où le CT se révèle positif, le patient est soumis à une angiographie cérébrale conventionnelle afin de localiser et traiter un éventuel anévrisme.

Si, au contraire, le CT est négatif ou incertain, et que la suspicion clinique de HSA reste haute ou que le délai entre le début des symptômes et l'imagerie est trop important, une ponction lombaire (PL) devrait être effectuée afin d'analyser le LCR à la recherche d'une xanthochromie témoignant de la présence de bilirubine issue d'un saignement sous-arachnoïdien (9). Cela dit dans la pratique courante, notamment au service des urgences du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), une PL est souvent pratiquée indépendamment du résultat de l'imagerie.

Une revue récente de littérature rédigée par Bianchi et al (2) propose un algorithme à adopter face à la suspicion d'une HSA, qui intègre la règle d'Ottawa, le délai depuis le début des symptômes et qui visent à la rationalisation de la ponction lombaire, ne la réservant qu'à certaines conditions (Figure 2).

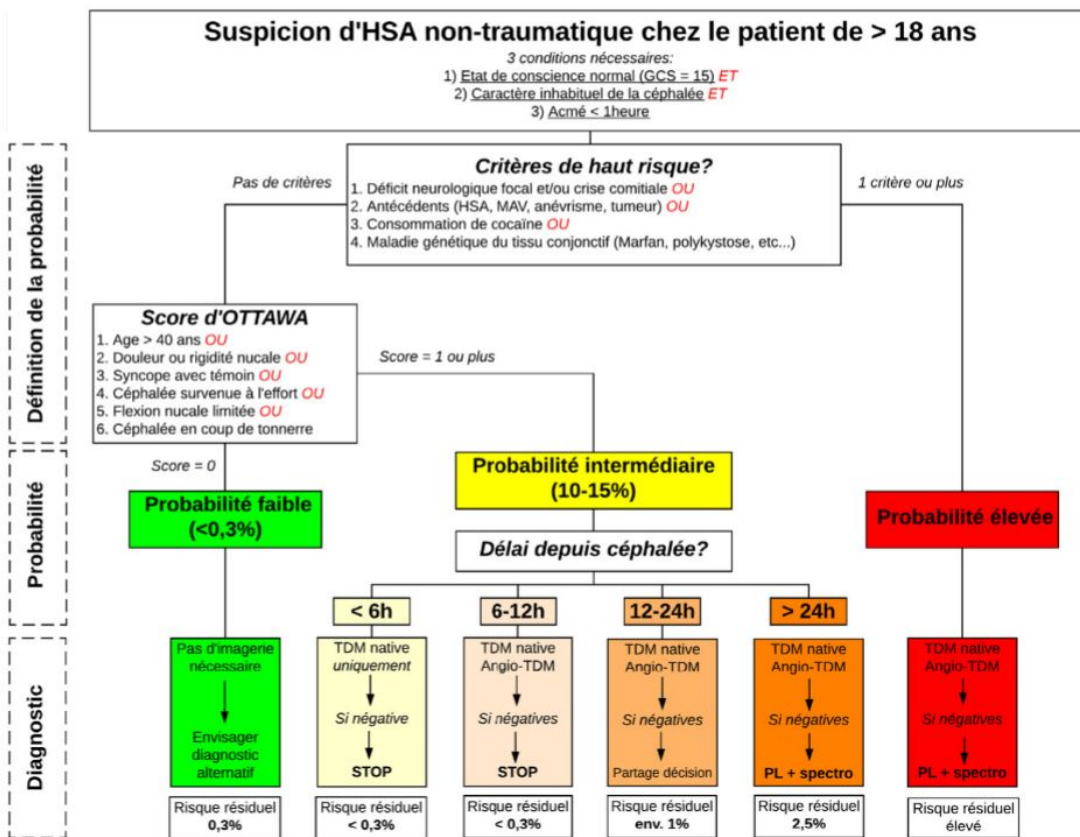


Figure 2 : Algorithme diagnostique de Bianchi et al (2), pour une suspicion d'HSA non traumatique chez le patient >18 ans, GCS : Glasgow Coma Scale ; HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne ; MAV : malformation artérioveineuse ; TDM : tomodensitométrie ; angio-TDM : angiographie par tomodensitométrie ; PL : ponction lombaire ; spectro : spectrophotométrie du liquide céphalorachidien. Score d'Ottawa tiré de Perry et al (10).

Pour ce qui concerne l'analyse du LCR, le but est de rechercher une xanthochromie. Xanthos signifiant jaune en grec, la xanthochromie correspond à la coloration jaunâtre que prend le LCR en présence de bilirubine. Cette recherche est effectuée car suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne, une hémolyse a lieu. Les globules rouges libèrent ainsi de l'hémoglobine, dont l'hème est ensuite métabolisée en bilirubine par les macrophages (Figure 3). Suite à ce processus, qui prend entre 6 et 12 heures de temps dans le système nerveux central, la bilirubine apparaît dans

le LCR, d'où l'importance de respecter un délai de 12h entre le début des symptômes et la PL dans le contexte d'une suspicion d'HSA (15).

La méthode d'analyse du LCR reste un argument controversé de la prise en charge d'une HSA. L'UKNEQAS (UK National External Quality Assessment Scheme) suggère d'utiliser la spectrophotométrie du LCR pour rechercher une HSA (16), tandis qu'en Amérique du nord l'analyse se baserait principalement sur une analyse visuelle du LCR (17).

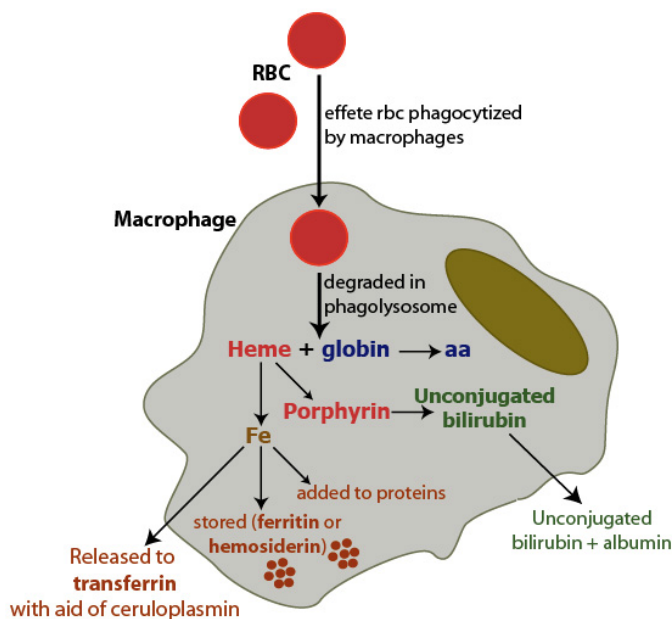


Figure 3 : Dégradation de l'hème en bilirubine par les macrophages (18).

Analyse du LCR

L'inspection visuelle du LCR est la méthode la plus simple pour la recherche d'une xanthochromie. Elle est majoritairement utilisée aux Etats-Unis (17) et consiste à comparer, après centrifugation, l'échantillon de LCR à un tube d'eau face à un fond blanc bien illuminé.

Alors qu'en conditions normales le LCR est transparent et incolore (« eau de roche »), il devient jaunâtre ou rougeâtre suite à une HSA, en raison de la présence de bilirubine et d'hémoglobine.

La sensibilité de la vision humaine n'est cependant pas suffisante pour détecter les concentrations faibles de bilirubine. En effet, dans ces cas-là, le LCR peut paraître transparent et incolore comme l'eau (19)(14). De plus, des variabilités d'interprétation importantes ont été démontrées entre observateurs ainsi qu'entre inspections faites par le même observateur (20).

Pour finir, la distinction entre une HSA et une ponction lombaire traumatique est difficile avec cette méthode. En effet, lors de la ponction lombaire, il est possible de toucher un vaisseau sanguin, conduisant ainsi à l'introduction iatrogène de globules rouges dans le LCR prélevé. Ces globules rouges se lisent *in vitro* et libèrent de l'hémoglobine conférant au LCR un aspect rougeâtre. On définit cette ponction comme étant traumatique et ceci arrive dans 10% à 20% des ponctions lombaires (21). Au niveau visuel, le LCR paraîtra rougeâtre dans les deux cas, empêchant ainsi la distinction entre HSA et PL traumatique.

L'analyse spectrophotométrique du LCR permet la détection de l'hémoglobine et de la bilirubine grâce à leur capacité d'absorber la lumière visible dans des spectres distincts. Cependant les

longueurs d'ondes auxquelles ces composants absorbent la lumière sont proches et leurs spectres se chevauchent (**Figure 4**).

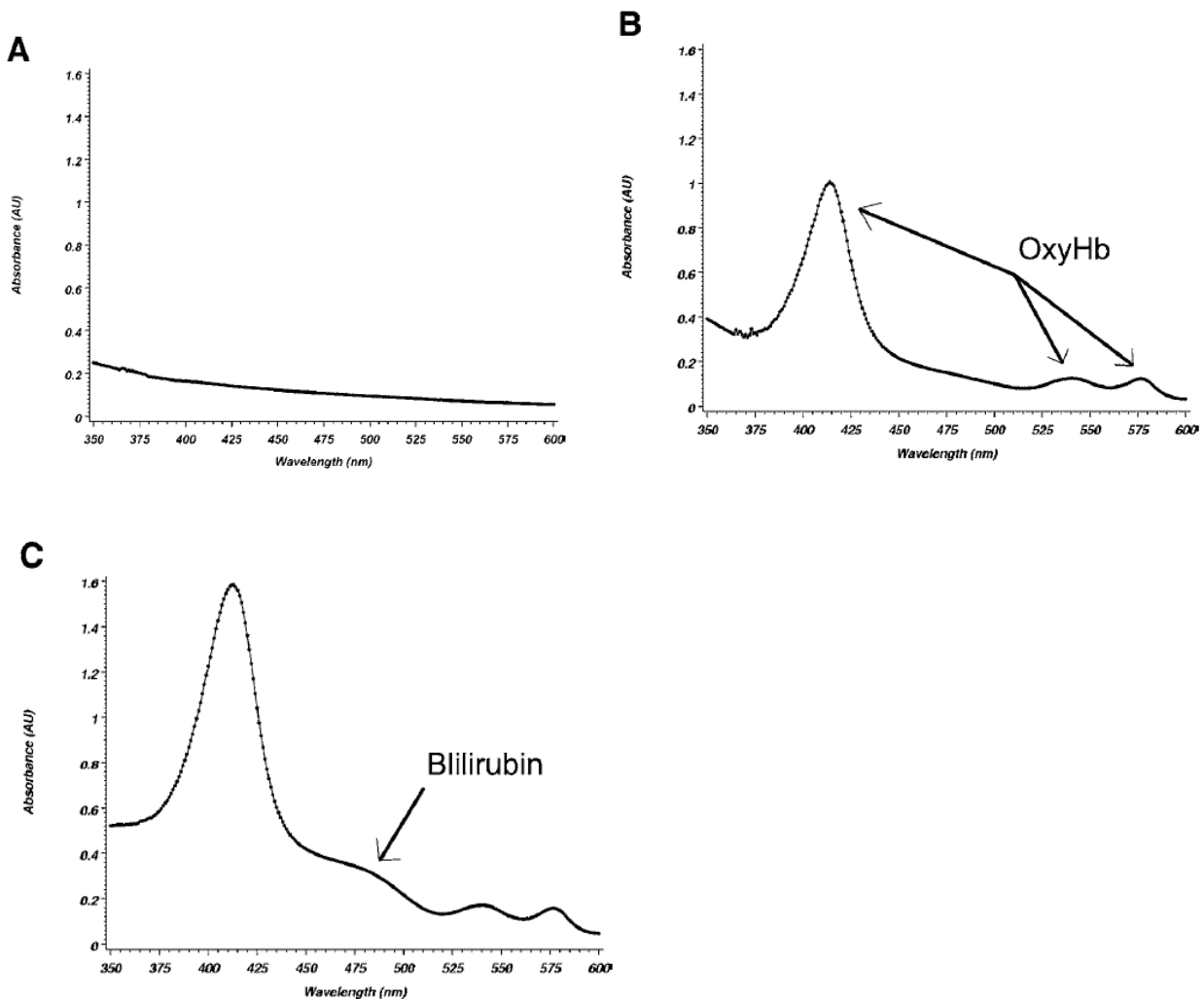


Figure 4 : (A) Spectrophotométrie qui montre un LCR normal. (B) Spectrophotométrie qui montre la présence d'hémoglobine dans le LCR. Le pic le plus haut est observé à 415 nm et les autres pics plus bas sont observés à 525-600 nm. (C) Spectrophotométrie qui montre la présence de bilirubine et d'hémoglobine. Ce résultat est consistant avec une HSA. Pour des raisons pratiques, l'absorbance de la bilirubine est lue à 476 nm, longueur d'onde en dehors du spectre d'absorption de l'hémoglobine. Il faut noter que le maximum du pic de bilirubine se trouve entre 450-460 nm (15).

Ainsi pour les interpréter de façon la plus objective possible différentes méthodes sont utilisées. Au CHUV on utilise une méthode itérative validée par Duiser et al en 2001 (22), qui mesure tout d'abord, grâce au spectrophotomètre, l'absorbance aux longueurs d'onde 360nm, 405nm, 414nm et 455nm et ensuite, utilisant l'absorption relative de chaque pigment exprimé comme le rapport ($A_{y,x} / A_{\max,x}$) où $A_{y,x}$ est l'absorbance de la substance x mesurée à la longueur d'onde y et où $A_{\max,x}$ est l'absorbance maximale de x à la longueur d'onde λ_{\max} , des calculs permettent d'extrapoler les absorbances et d'établir les concentrations respectives de l'hémoglobine et de la bilirubine (22).

Un échantillon de LCR n'est retenu positif qu'en présence de bilirubine (23,24), et celle-ci doit provenir uniquement de la dégradation enzymatique d'hémoglobine d'origine hémorragique. Pour s'en assurer, il est important d'effectuer l'analyse du LCR au moins 12 heures après l'apparition des symptômes, ce délai étant nécessaire à la dégradation de l'hémoglobine en bilirubine. De plus il faut

soustraire la bilirubine d'origine périphérique de la concentration de bilirubine totale déterminée dans le LCR, qui diffuse dans le LCR et qui ne provient donc pas d'une hémorragie. Pour ce faire la formule suivante est utilisée :

$$\text{LSPBH} = \text{LSPBIL} - \left(\text{BILT} \times \frac{\text{LPRT}}{\text{PRT} \times 10^3} \right)$$

LSPBH (bilirubine hémorragique estimée par calcul en micromole/L)

LSPBIL (bilirubine dans le LCR en micromole/L)

BILT (bilirubine totale dans le plasma)

LPRT (protéines dans le LCR)

PRT (protéine totale dans le plasma)

Au CHUV l'analyse spectrophotométrique est automatisée et, selon les directives du Laboratoire de chimie clinique qui effectue l'analyse, un contrôle strict du préanalytique doit impérativement être effectué pour interpréter correctement les résultats. Ce contrôle exige que le LCR analysé doit être celui du dernier tube collecté de la PL, que la PL doit être effectué au moins 12h après le début des symptômes, que le LCR ne doit pas être transporté par poste pneumatique mais doit arriver manuellement au laboratoire, rapidement et à l'abri de la lumière, et pour finir qu'un tube de plasma doit accompagner le LCR de façon à pouvoir estimer la bilirubine hémorragique selon le calcul précédemment illustré.

L'analyse spectrophotométrique du LCR génère 4 possibilités de résultats distincts (**Figure 5**).

Le premier cas de figure est caractérisé par une concentration de bilirubine hémorragique à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et une concentration d'hémoglobine à $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$, ce résultat est dit non consistant avec une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Un autre résultat met en évidence une bilirubine hémorragique à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et une hémoglobine à $> 0.1 \mu\text{mol/l}$, c'est à dire que nous trouvons uniquement de l'hémoglobine dans le LCR et que celle-ci pourrait provenir d'une hémorragie sous-arachnoïdienne mais aussi d'une hémolyse in vitro suite à une ponction lombaire traumatique. L'absence de bilirubine parle en faveur de la deuxième hypothèse mais pour autant que le délai de 12h entre le début des symptômes et la ponction lombaire soit respecté.

Le troisième cas de figure montre une bilirubine hémorragique à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et des protéines à $< 550 \text{mg/l}$. Ce résultat est défini comme étant consistant avec une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Le dernier résultat possible généré, met en évidence une concentration de bilirubine hémorragique à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et des protéines à $\geq 550 \text{mg/l}$. Ce résultat est consistant avec une hémorragie sous-arachnoïdienne mais il y a l'indication à interpréter ce résultat avec précaution. En effet, la concentration élevée de protéines LCR pourrait fausser le calcul de bilirubine non hémorragique et pourrait aussi indiquer une inflammation des méninges pouvant induire des microhémorragies (25).

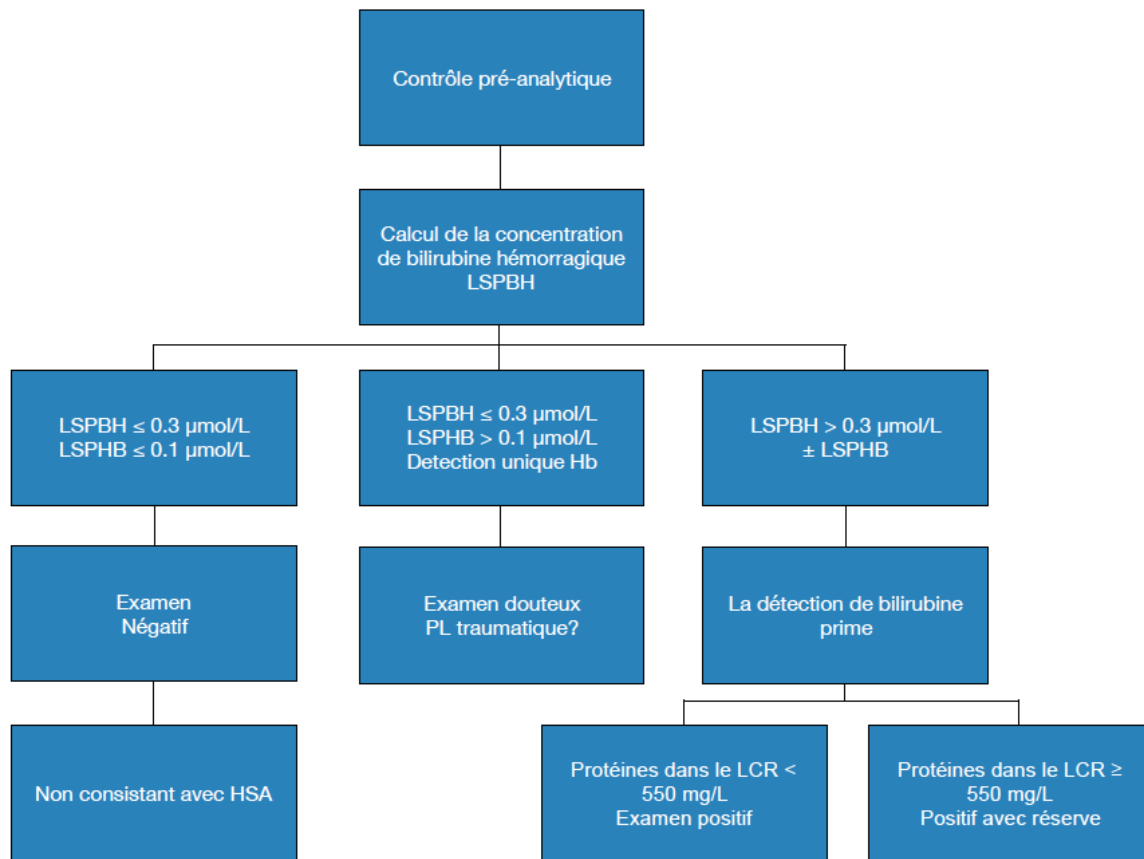


Figure 5 : Arbre décisionnel pour l'interprétation d'un examen de spectrophotométrie du LCR au LCC/CHUV (26).

La spectrophotométrie et l'inspection visuelle du LCR

Plusieurs recherches ont été menées visant à déterminer la sensibilité et la spécificité des deux méthodes (27). Étant donné l'hétérogénéité de ces études il n'a pas été possible de définir des valeurs fiables de sensibilité et de spécificité pour chacune des méthodes. Dans une revue de 12 études, la spectrophotométrie semble être plus sensible que l'inspection visuelle dans la détection d'une HSA avec des taux de 87% et 83% respectivement. Par contre, la spécificité semble plus haute dans l'inspection visuelle, avec 96% contre 86% pour la spectrophotométrie (1). Ces chiffres sont cependant issus de recherches très hétérogènes (1).

Il existerait un consensus sur la supériorité de la spectrophotométrie par rapport à l'inspection visuelle, qui reste cependant encore largement utilisée (9). Bishop estime que la supériorité de la spectrophotométrie est minime si l'on considère l'incidence d'une HSA et si l'on tient compte de la probabilité d'avoir une HSA suite à un CT cérébral négatif (27). Une étude prospective menée sur 11 services d'urgences canadiens sur une période de 10 ans n'a d'ailleurs constaté aucun cas manqué de HSA en utilisant l'inspection visuelle (27).

Le coût de l'équipement pour la spectrophotométrie et la nécessité de former le personnel de laboratoire pour interpréter les résultats, pourrait expliquer le maintien de l'inspection visuelle du LCR dans certaines régions et dans certains hôpitaux (9).

L'absence d'études avec des suivis sur le long terme empêche l'appréciation de l'impact clinique d'une ou de l'autre méthode. Cependant, au CHUV, une étude démarrera dès ce mois visant à comparer la spectrophotométrie et l'inspection visuelle ; pour chaque demande d'analyse spectrophotométrique les techniciens de laboratoire feront tout d'abord une analyse visuelle du LCR en notant la couleur visualisée et ensuite ils procéderont à l'analyse spectrophotométrique.

Bien qu'à l'heure actuelle il n'y ait pas de consensus sur la méthode à travers laquelle analyser le LCR, les guidelines de l'UKNEQAS suggèrent d'utiliser la spectrophotométrie lors d'une analyse du LCR pour rechercher une HSA, ceci explique sa large utilisation dans les pays de l'Europe (16).

Objectif de la recherche

Ce travail avait pour but d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la spectrophotométrie du LCR pour le diagnostic d'une HSA au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), en menant une étude rétrospective sur les analyses spectrophotométriques effectuées entre 2013 et 2017.

Les résultats obtenus ont ensuite été comparés avec d'autres études ayant conduit le même type de travail.

Ce travail avait également pour but, à l'origine, de comparer l'inspection visuelle du LCR avec les résultats de spectrophotométrie, mais cette partie du travail n'a pas pu être effectuée, la qualification des LCR ne se mettant en place au laboratoire de chimie clinique que dès janvier 2018.

Méthodologie

Pour évaluer la spécificité et la sensibilité de la spectrophotométrie nous avons extrait, depuis le laboratoire LCC du CHUV, toutes les analyses spectrophotométriques effectuées entre 2013 et 2017.

Pour chaque analyse nous avons étudié le dossier correspondant afin de comprendre le contexte dans lequel la spectrophotométrie avait été demandée et afin d'établir si le diagnostic d'HSA a été posé ou écarté. Ces données ont été recherchées notamment dans les lettres de sortie, et si absentes dans les documents de transmission.

Pour déterminer les vrais et les faux négatifs nous avons étudié, pour chaque analyse, les documents relatifs à la prise en charge ayant motivé la réalisation de la spectrophotométrie et même si l'HSA a été à ce stade écartée par les cliniciens, les documents ayant suivi cette prise en charge ont également été étudiés dans le but d'identifier d'éventuels faux négatifs.

Pour ce qui concerne le calcul de la sensibilité et de la spécificité, nous avons décidé de les estimer selon deux cas de figure distincts. Premièrement nous avons retenu comme test positif uniquement les LSPEC montrant une bilirubine à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et des protéines à $< 550 \text{ mg/l}$, et comme test négatif seuls les LSPEC montrant une bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et une hémoglobine à $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$ ont été retenus. Deuxièmement nous avons retenu comme test positif tout échantillons contenant de la bilirubine (avec ou sans protéines) et comme test négatif tout échantillons sans bilirubine (avec ou sans hémoglobine).

Résultats

Dans la période allant de janvier 2013 à décembre 2017, 772 spectrophotométries du LCR ont été effectuées au CHUV. Chaque analyse a donné comme résultat un des 4 commentaires illustrés dans le **Tableau 1** suivant selon l'estimation du taux de bilirubine, d'hémoglobine et de protéines.

Concentrations déterminées par spectrophotométrie	N
LSPHB \leq 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et LSPBH \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$	677
LSPHB $>$ 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et LSPBH \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$	61
LSPBH $>$ 0.3 $\mu\text{mol/l}$ et LPRT $<$ 550 mg/l	4
LSPBH $>$ 0.3 $\mu\text{mol/l}$ et LPRT \geq 550 mg/l	30

Tableau 1 : Répartition des résultats LSPEC (LCC/CHUV) entre 2013 et 2017.

Pour ces analyses seuls 519 dossiers correspondants ont pu être étudiés, les autres dossiers étant indisponibles ou incomplets sur les logiciels de gestion des patients utilisés au CHUV.

Pour chacune des analyses nous avons cherché dans le dossier si le diagnostic de HSA était écarté ou validé par les cliniciens (**Tableau 2**).

Résultat LSPEC	HSA	Pas de HSA	Documents non-disponibles
LSPHB \leq 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et LSPBH \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$	4	457	216
LSPHB $>$ 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et LSPBH \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$	0	30	31
LSPBH $>$ 0.3 $\mu\text{mol/l}$ et LPRT $<$ 550 mg/l	1	2	1
LSPBH $>$ 0.3 $\mu\text{mol/l}$ et LPRT \geq 550 mg/l	11	14	5

Tableau 2 : Diagnostic d'HSA et nombre de documents non-disponibles selon résultat LSPEC.

Hémoglobine \leq 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et bilirubine \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$ dans le LCR

Pour 677 spectrophotométries du LCR, nous obtenons un résultat non-consistant avec une HSA. Pour 216 de ces LSPEC les dossiers correspondants n'étaient pas disponibles. Sur les 461 dossiers étudiés, nous avons trouvé 457 dossiers où le diagnostic de HSA a été écarté par les cliniciens, et sur la base des documents médicaux, présents sur les logiciels de gestions, qui ont suivi la spectrophotométrie nous affirmons que tous étaient effectivement des vrais négatifs.

Cependant pour 4 analyses, malgré le résultat LSPEC non-consistant avec une HSA, le diagnostic posé dans la lettre de sortie ou dans le document de transmission était finalement une HSA.

De ces 4 faux négatifs nous retrouvons un cas dans lequel le délai de 12h entre le début des symptômes et la ponction lombaire n'a pas été respecté expliquant la divergence entre le résultat LSPEC et le CT cérébral, effectué quelques heures avant, qui montrait une HSA diffuse et massive. Dans un autre cas le médecin aux urgences note dans le dossier que le prélèvement de la ponction lombaire avait un aspect rosé, évoquant la présence de sang, mais qu'étonnamment, le LSPEC ne révélait ni la présence de bilirubine ni celle de sang, le CT cérébral et l'IRM cérébrale montrant quant à eux une HSA. Dans les 2 autres cas le rapport du CT cérébrale évoquait une HSA discrète, et malgré l'analyse LSPEC négative les cliniciens ont retenu une HSA dans le diagnostic.

Hémoglobine $>$ 0.1 $\mu\text{mol/l}$ et bilirubine \leq 0.3 $\mu\text{mol/l}$ dans le LCR

Cette analyse indique la présence d'hémoglobine dans le LCR prélevé. Celle-ci peut provenir d'une hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'une ponction lombaire traumatique. Entre 2013 et 2017, 61 analyses LSPEC ont donné ce résultat. 31 dossiers correspondants à ces analyses n'ont pas pu être étudiés, tandis que pour les 30 autres dossiers, nous ne retrouvons aucun diagnostic d'HSA et dans chacun de ces cas, les cliniciens retiennent une ponction lombaire traumatique.

Bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines < 550 mg/l dans le LCR

Entre 2013 et 2017, 4 spectrophotométries ont généré ce résultat indiqué comme étant consistant avec une HSA.

Pour un de ces cas le dossier n'était pas disponible. Pour un autre cas les cliniciens posent le diagnostic de HSA, s'agissant donc d'un vrai positif. Pour un troisième cas ils concluent qu'il s'agit de céphalées brutales sans substrat neurochirurgical suite à l'angio-CT et à l'angiographie qui étaient négatives. Pour le quatrième cas les cliniciens concluent qu'il s'agit de céphalées aigües secondaires sur "probable hémorragie sous-arachnoïdienne sine materia" et donc sans substrat hémorragique visible à l'imagerie, en effet angio-CT, IRM et angiographie se sont révélés négatifs.

Bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines ≥ 550 mg/l dans le LCR

30 spectrophotométries entre 2013 et 2017 ont mis en évidence la présence de bilirubine associée à une concentration élevée de protéines dans le LCR.

Dans les dossiers correspondants aux LSPEC, nous avons 5 dossiers indisponibles, 11 diagnostic de HSA et 14 cas où le diagnostic de HSA a été écarté. Pour ces derniers les diagnostics retenus ont été les suivants :

Céphalées d'origine indéterminées	3
Méningite	3
Myélite ischémique étendue	1
Leucémie myéloïde aigue	1
Hypotension intracrânienne sur brèche dure de localisation inconnue	1
Possible méningiome	1
Dysfonctionnement de la dérivation ventriculo-péritonéale	1
Autres	3

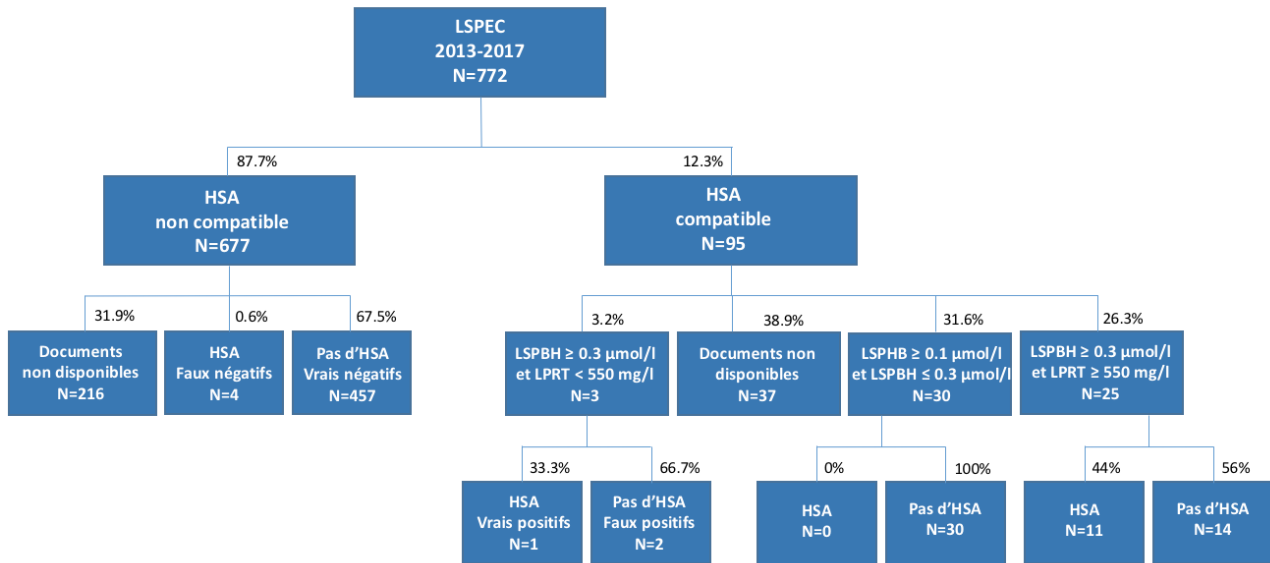


Figure 6 : Résumé des résultats de l'étude.

Sensibilité et spécificité

Pour ce qui concerne la sensibilité et la spécificité nous ne prenons en considération que les analyses donnant un résultat consistant avec une HSA, c'est à dire une bilirubine à > 0.3 µmol/l associé à une concentration de protéine à < 550 mg/l, et un résultat non consistant avec une HSA, c'est à dire une concentration de bilirubine à ≤ 0.3 µmol/l et une concentration d'hémoglobine à ≤ 0.1 µmol/l.

	HSA	Pas de HSA	TOT
Spectrophotométrie positive (bilirubine à > 0.3 et protéine à < 550 mg/l)	1	2	3
Spectrophotométrie négative (bilirubine à ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine à ≤ 0.1 µmol/l)	4	457	461
TOT	5	459	

Tableau 3 : Calcul de la sensibilité, spécificité, VPP et VPN. (Test positif = bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines à < 550 mg/l test négatif = bilirubine ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine ≤ 0.1 µmol/l)

Vrais positif: 1

Faux positif: 2

Faux négatif: 4

Vrais négatif: 457

Sensibilité = $VP / VP + FN = 1/1+4 = 20\%$

Spécificité = $VN / VN + FP = 457 / 457 + 2 = 99,56\%$

VPP = $VP / VP + FP = 1/1+2 = 33,33\%$

$$VPN = VN / VN + FN = 457 / 457 + 4 = 99,13\%$$

Ensuite nous procédons à une deuxième estimation, cette fois-ci tenant compte de tous les échantillons. Comme test positif nous prenons donc tout LSPEC mettant en évidence de la bilirubine avec ou sans protéines (bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines à < ou ≥ 550 mg/l) et comme test négatif tout LSPEC ne mettant pas en évidence de bilirubine et contenant ou non de l'hémoglobine (bilirubine à ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine à ≤ ou > 0.1 µmol/l).

	HSA	Pas de HSA	TOT
Spectrophotométrie positive (bilirubine à > 0.3 et protéine à < ou ≥ 550 mg/l)	12	16	28
Spectrophotométrie négative (bilirubine à ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine à ≤ ou > 0.1 µmol/l)	4	487	491
TOT	16	503	

Tableau 4 : Calcul de la sensibilité, spécificité, VPP et VPN. (Test positif = bilirubine > 0.3 µmol/l et protéines à < ou ≥ 550 mg/l test négatif = bilirubine ≤ 0.3 µmol/l et hémoglobine ≤ ou > 0.1 µmol/l)

Vrais positif: 12

Faux positif: 16

Faux négatif: 4

Vrais négatif: 487

Sensibilité = $VP / VP + FN = 12 / (12 + 4) = 75\%$

Spécificité = $VN / VN + FP = 487 / (487 + 16) = 96.8\%$

VPP = $VP / VP + FP = 12 / (12 + 16) = 42.9\%$

VPN = $VN / VN + FN = 487 / (487 + 4) = 99.2\%$

Discussion

Entre 2013 et 2017, 772 spectrophotométries du LCR ont été effectuées au CHUV. Nous en déduisons qu'en moyenne, au CHUV, une analyse LSPEC est effectuée chaque 2 jours. Cette estimation est comparable au travail de Bianchi (28) qui comptabilise entre 2005 et 2010, 869 spectrophotométries du LCR réalisées au CHUV.

La plupart de ces analyses ont donné un résultat non-consistant avec une HSA (n=677). La proportion de LSPEC négatifs par rapport au nombre total d'analyses effectuées est donc de 87.7%. De ces derniers seuls 461 dossiers sur 677 ont pu être étudiés en raison de leur disponibilité et pour la majorité, autrement dit pour le 99.1% des dossiers LSPEC négatifs disponibles, il s'agit de vrais négatifs (n=457). Ce résultat pourrait refléter l'absence d'un outil décisionnel à utiliser face à une suspicion d'HSA associé à la crainte de passer à côté d'une pathologie qui, bien que rare, présente un taux élevé de mortalité.

Parmi ces LSPEC négatifs nous avons identifié 4 faux négatifs. Dans un premier cas le délai de 12h entre le début des symptômes et la PL n'avait pas été respecté. En effet, en étudiant le dossier, nous avons pu déterminer que, tout d'abord, entre le début des symptômes et le CT cérébral un délai de moins de 6h s'est écoulé, et ce dernier avait montré une *HSA diffuse massive Fischer IV avec effraction tetraventriculaire et des citernes péripontique et mésencéphalique, ectasie anévrismale des deux terminaisons carotidiennes, anévrisme millimétrique de l'artère cérébelleuse inféro-antérieure droite*. Malgré cette description d'HSA, une PL est réalisée et, si nous regardons l'heure à laquelle l'analyse LSPEC a été effectuée, nous pouvons déterminer qu'un délai inférieur à 12h s'est écoulé depuis le début des symptômes. En effet, le résultat spectrophotométrique revient négatif, ce qui nous suggère que, même en ayant une hémorragie massive décrite au CT, le délai de 12h est indispensable afin de mettre en évidence de la bilirubine dans le LCR. Ceci dit nous aurions pu nous attendre à une concentration importante d'hémoglobine, étant donné le descriptif du CT, ceci n'a pourtant pas été le cas.

Dans le deuxième cas nous retrouvons deux CT cérébraux effectués dans deux hôpitaux différents montrant le même descriptif : *une HSA péri-mésencéphalique, un anévrisme de la bifurcation sylvienne gauche de 3 mm de diamètre*. Par la suite, en respectant le délai des 12h, une PL est effectuée dont la spectrophotométrie est négative. Le médecin aux urgences note cependant dans le dossier que lors de la PL le LCR avait un aspect rosé, suggérant la présence de sang mais qu'à la spectrophotométrie étonnamment ni la présence de bilirubine ni celle d'hémoglobine n'a été relevé. Ceci pourrait suggérer une erreur pré-analytique peut-être liée au transport ou à une erreur de laboratoire mais aucun élément n'a été retrouvé dans le dossier pouvant confirmer ces possibilités.

Le troisième faux négatif était une HSA liée à un traumatisme, où le CT a dévoilé une discrète HSA qui cependant n'est pas retrouvé dans le LSPEC effectué selon les délais.

Dans le quatrième cas le patient est soumis, suite à des céphalées explosives à un CT cérébral (délai de 20h depuis le début des symptômes), qui montre *un anévrisme de la jonction a1-a2 droite de 2.9mmx2.6mm, d'un collet de 2.5 mm avec hyperdensité spontanée de 1mm de large, pariétale droite, diagnostic différentiel : veine corticale, minime HSA*. Le LSPEC effectué par la suite se révèle négatif, mais pour finir le diagnostic retenu par les cliniciens est un anévrisme fissuré de l'artère communicante antérieure.

Il est important de souligner que, pour les deux premiers cas de faux négatifs, la spectrophotométrie a été effectuée suite à un CT cérébrale montrant déjà une HSA, l'impact du résultat LSPEC a donc été minime, sans conséquence sur le diagnostic et la prise en charge du patient. Ceci montre que la spectrophotométrie ne devrait être réservée qu'en cas d'imageries douteuses, ou négatives et associées à une probabilité pré-test élevée pour une HSA.

Une proportion mineure de LSPEC a mis en évidence un résultat compatible avec le diagnostic d'une HSA (n=95). Il s'agit en tout du 12.6%. Parmi ces LSPEC, 37 dossiers correspondants n'ont pas pu être étudiés, ce qui représente environs le 38.9% des LSPEC compatibles avec une HSA.

30 LSPEC ayant donné comme résultat une hémoglobine à $> 0.1 \mu\text{mol/l}$ et une bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$. Dans ces cas le commentaire issu de l'analyse spectrophotométrique suggère que bien que le résultat pourrait indiquer une HSA, l'absence de bilirubine parlerait plus en faveur d'une ponction lombaire traumatique, mais uniquement si le délai de 12h entre symptômes et PL a été respecté. De ces 30 cas, 17/30 ont respecté ce délai, 4/30 ne l'ont pas respecté et enfin dans 9 cas sur 30 il n'a pas été possible d'établir avec certitude ce délai. Dans ces 30 cas le diagnostic de HSA a été finalement écarté. Ceci confirme bien que, dans l'analyse du LCR, seule la bilirubine fait foi pour le diagnostic d'une HSA, comme défini par Chalmers et Kiley ainsi que par Beetham et al. déjà en 1998 (23)(24).

Nous avons ensuite 26 dossiers avec LSPEC montrant une bilirubine à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et des protéines à $\geq 550 \text{ mg/l}$. Les dossiers correspondants ont mis en évidence 11 HSA et 14 non HSA. En effet, ce résultat peut provenir d'une HSA mais, étant donné le taux élevé de protéines dans le LCR, d'autres conditions peuvent générer ce résultat. En étudiant les 14 dossiers non HSA, nous retrouvons des diagnostics comme des méningites, une myélite, un méningiome, une leucémie myéloïde chronique. Nous mettons donc en évidence l'importance du dosage de protéines dans le LCR et la précaution avec laquelle ce résultat LSPEC doit être interprété.

Seul 4 LSPEC sur 772 ont généré comme résultat une bilirubine à $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et des protéines à $< 550 \text{ mg/l}$. De ces LSPEC seulement 3 dossiers ont pu être analysés. Dans un cas le diagnostic de HSA avait déjà été confirmé au CT qui montrait une *HSA Fisher IV WFNS I sur rupture anévrisme artère communicante antérieure*. Tandis que pour les 2 autres cas, il s'agit de faux positifs, en effet, le diagnostic de HSA n'a pas été posé car ni au CT, ni à l'angiographie un substrat n'a été trouvé pouvant évoquer une HSA. Pour ces deux faux positifs, le résultat de l'analyse LSPEC a mené à la réalisation d'une angiographie cérébrale, un examen invasif qui n'a finalement pas montré de substrat pour une HSA. Si l'on fait référence à l'algorithme décisionnel proposé par Bianchi et al(2), nous pourrions dire que pour un de ces deux cas, étant donné que le délai entre le début des symptômes et le CT cérébral était inférieur à 12h, les investigations se seraient terminées avec le résultat négatif du CT évitant ainsi un examen invasif tel que l'angiographie cérébrale.

Pour ce qui concerne le calcul de la sensibilité et de la spécificité de la spectrophotométrie, nous obtenons des valeurs de 20% pour la sensibilité et de 99.6% pour la spécificité.

Par rapport à la méta-analyse de Chu et al publiée en 2014 (1), dans laquelle ils proposent une revue systématique d'études afin de déterminer des valeurs poolées de sensibilité et de spécificité de la spectrophotométrie, nous observons des résultats différents. En effet, la sensibilité et la spécificité sont estimées à 87% et 86 % respectivement par Chu et al. Cela dit, comme expliqué dans cette revue systématique, les études sont très hétérogènes et les estimations de spécificité et sensibilité sont très variable d'une étude à l'autre, les valeurs poolées ne peuvent donc pas être prises comme référence.

Néanmoins, notre valeur de sensibilité basse pourrait être expliquée par le fait que dans notre étude tous type d'HSA a été pris en compte, tandis que dans la plupart des études de la méta-analyse de Chu et al., seules les HSA d'origine anévrysmal ont été retenues. En effet dans nos 4 faux négatifs, 1 seul cas était une HSA anévrysmal dont le délai de 12h entre apparition des symptômes et ponction lombaire n'avait pas été respecté, le deuxième cas était une HSA péri-mésencéphalique, le troisième cas était une HSA discrète suite à un trauma crânien et pour finir une HSA discrète avec présence d'anévrysmes sans mise en évidence de rupture ou de fissuration. Le fait donc d'inclure tous type d'HSA a peut-être fait en sorte que plus de faux négatifs ont été individués par rapport aux études de la méta-analyse qui n'a inclus que les HSA anévrysmales.

La spécificité plus élevée relevée dans notre étude est peut-être due au fait que pour la déterminer nous avons pris comme test positif que les spectrophotométries qui montraient comme résultat la présence de bilirubine associé à un taux normal de protéines (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines $< 550 \text{ mg/l}$) tandis que dans plusieurs études évaluées par Chu et al(1) les tests positifs étaient tous les LSPEC contenant de la bilirubine indépendamment du taux de protéines.

A ce propos, nous avons recalculé la spécificité et la sensibilité prenant en compte comme test positif tout LSPEC mettant en évidence de la bilirubine, indépendamment du taux de protéine (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines $<$ ou $\geq 550 \text{ mg/l}$), et comme test négatif, tout LSPEC mettant en évidence l'absence de bilirubine indépendamment du taux d'hémoglobine (bilirubine $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et hémoglobine \leq ou $> 0.1 \mu\text{mol/l}$). Suite à ce recalcule nous avons obtenu une spécificité à 96.8% qui se rapproche donc des valeurs mises en évidence dans la littérature mais qui reste tout de même au-dessus, et une sensibilité à 75% elle aussi plus proche mais toujours plus basse par rapport aux valeurs retrouvées dans la littérature.

La valeur prédictive négative (VPN), quant à elle, est à 99.1% (99.2% selon la deuxième estimation) car la proportion de vrais négatifs dépasse largement les faux négatifs en raison de la prévalence faible de l'HSA. Pour ce qui concerne la valeur prédictive positive (VPP) nous obtenons un résultat comparable à une étude de 2012 (28) effectuée également au CHUV, dans laquelle une analyse des spectrophotométries positives entre 2005 et 2010 avait été effectuée, donnant une VPP à 38.9%. Dans notre étude nous obtenons une VPP à 33.3% (42.9% selon la deuxième estimation).

Limites

La principale limite de ce travail est la faible prévalence de l'HSA qui rend très difficile la détermination de valeurs fiables de sensibilité et de spécificité.

Ensuite pour la récolte de données nous nous sommes basés sur les documents disponibles dans les dossiers électroniques utilisés au CHUV. Ce qui veut dire que tout document médical produit en dehors du CHUV n'apparaît pas dans le dossier, à moins qu'il n'ait pas été transmis.

De plus, pour beaucoup d'analyses spectrophotométriques nous n'avons pas trouvé de dossiers correspondants (32.8%).

Pour ce qui concerne l'évaluation des délais entre les symptômes et l'analyse spectrophotométrique ou les symptômes et le CT cérébral, nous n'avons pas pu dans tous les cas le déterminer avec exactitude car souvent l'heure du début des symptômes n'était pas indiquée dans le dossier.

Conclusion

Dans cette étude monocentrique et rétrospective, les dossiers, correspondants aux spectrophotométries du LCR effectuées entre 2013 et 2017, ont été étudiés. Pour l'examen spectrophotométrique du LCR dans le contexte d'une suspicion d'HSA, nous avons obtenu des valeurs de spécificité et de sensibilité de 99.6% et 20% respectivement et une VPP et une VPN de 33.3% et 99.1% respectivement. Pour arriver à ces valeurs nous avons considéré comme test positifs les LSPEC montrant la présence de bilirubine et un taux normal de protéines (bilirubine $> 0.3 \mu\text{mol/l}$ et protéines $< 550 \text{ mg/l}$) et comme test négatifs les LSPEC ne montrant ni la présence de bilirubine ni celle d'hémoglobine (bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et hémoglobine à $\leq 0.1 \mu\text{mol/l}$). Suite à une deuxième estimation où nous avons pris comme test positif tout LSPEC contenant de la bilirubine indépendamment du taux de protéines (bilirubine à > 0.3 et protéine à $<$ ou $\geq 550 \text{ mg/l}$) et comme test négatif tout LSPEC sans bilirubine indépendamment du taux d'hémoglobine (bilirubine à $\leq 0.3 \mu\text{mol/l}$ et hémoglobine à \leq ou $> 0.1 \mu\text{mol/l}$), nous arrivons à des valeurs de spécificité et de sensibilité de 96.8% et 75% respectivement et une VPP et une VPN de 42.9% et 99.2% respectivement. Suite à ces résultats nous pouvons observer l'impact que la définition de test positif et négatif peut avoir sur la détermination de la sensibilité et de la spécificité d'un examen. Cependant, les valeurs obtenues diffèrent des dernières études qui voient une sensibilité souvent supérieure et une spécificité inférieure (1). Cela dit, la faible prévalence d'une HSA et l'hétérogénéité de toute ces études en terme de définition de HSA, test positif et test négatif et en terme de modalité des follow up rendent difficilement comparables les résultats, empêchant de déterminer des valeurs fiables de sensibilité et de spécificité.

Nos résultats mettent en évidence l'importance du délai de 12h entre le début des symptômes et l'analyse spectrophotométrique dans le cas d'une suspicion d'HSA. Notamment car 1 des faux négatifs sur 4 était effectivement dû au non-respect de ce délai.

Ensuite nos résultats nous permettent de confirmer qu'un résultat de LSPEC montrant un taux élevé de bilirubine et de protéines doit être interprété avec précaution car nombreuses pathologies qui diffèrent d'une HSA peuvent générer ce résultat.

Dans les 4 faux négatifs identifiés dans cette étude, la prise en charge et le diagnostic n'ont pas été perturbés par le résultats de la spectrophotométrie. Ceci car l'imagerie, qui a précédé l'analyse spectrophotométrique, mettait déjà en évidence une HSA. On démontre ainsi le faible impact de l'analyse spectrophotométrique suite à une imagerie positive, suggérant que cet examen ne devrait être réalisé qu'en cas de CT douteux ou en cas de CT négatif avec une probabilité pré-test élevée.

Ensuite dans les 2 faux positifs identifiés dans cette étude, le résultat de la spectrophotométrie a mené à des investigations invasives et/ou coûteuse tel que l'IRM dans un cas et l'angiographie dans les deux cas. Selon l'algorithme de Bianchi et al.(2), dans un cas les investigations étaient justifiées étant donné le délai supérieur à 24h entre les céphalées et le l'examen CT, tandis que dans le deuxième cas ce délai était de 12h, ce qui veut dire qu'en suivant l'algorithme les investigations se seraient terminées suite au CT négatif évitant ainsi de soumettre le patient à des procédures invasives. Afin d'optimiser le rendement de la spectrophotométrie nous suggérons l'utilisation de l'algorithme proposé par Bianchi et al. (2) qui permet d'évaluer la probabilité pré-test d'avoir une HSA et suggère comment procéder avec les investigations selon le délai entre symptômes et imagerie cérébrale.

Bibliographie

1. Chu K, Hann A, Greenslade J, Williams J, Brown A. Spectrophotometry or Visual Inspection to Most Reliably Detect Xanthochromia in Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review. *Ann Emerg Med*. Septembre 2014;64(3):256-264.e5.
2. Bianchi C, Clerc D, Yersin B. Revue de littérature et dérivation d'un algorithme clinique diagnostique pour une suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne. *Ann Fr Médecine D'urgence*. 1 mai 2017;7(2):97-105.
3. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain J Neurol*. févr 2001;124(Pt 2):249-78.
4. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. janv 2003;2(1):43-53.
5. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. mars 1997;28(3):660-4.
6. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):99-109.
7. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Gijn J van. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 11 janv 1998;65(5):791-3.
8. Clerc D, Rutz P, Hugli O. Suspicion d'hémorragie. *Rev Med Suisse*. 2011;7:1579-83.
9. Nagy K, Skagervik I, Tumani H, Petzold A, Wick M, Kühn H-J, et al. Cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and experience from a Swedish study. What method is preferable when diagnosing a subarachnoid haemorrhage? *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(11):2073-2086.
10. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical Decision Rules to Rule Out Subarachnoid Hemorrhage for Acute Headache. *JAMA*. 25 sept 2013;310(12):1248-55.
11. Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, Hohl CM, Émond M, Calder LA, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *Can Med Assoc J*. 13 nov 2017;189(45):E1379-85.
12. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 1995;58(3):357-9.
13. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Émond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 18 juill 2011;343:d4277.
14. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*. 1982;23(3):153-6.
15. Petzold A, Sharpe LT, Keir G. Spectrophotometry for cerebrospinal fluid pigment analysis. *Neurocrit Care*. avr 2006;4(2):153-62.
16. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, Burrows G, Egner W, Holbrook I, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem*. 5 janv 2008;45(3):238-44.
17. Edlow JA, Bruner KS, Horowitz GL. Xanthochromia. *Arch Pathol Lab Med*. avr 2002;126(4):413-5.
18. Heme metabolism in macrophages [Internet]. eClinpath. [cité 26 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.eclinpath.com/chemistry/iron-metabolism/heme-metabolism/>

19. Petzold A, Keir G, Sharpe TL. Why Human Color Vision Cannot Reliably Detect Cerebrospinal Fluid Xanthochromia. *Stroke*. 6 janv 2005;36(6):1295-7.
20. Marshman LAG, Duell R, Rudd D, Johnston R, Faris C. Intraobserver and interobserver agreement in visual inspection for xanthochromia: implications for subarachnoid hemorrhage diagnosis, computed tomography validation studies, and the Walton rule. *Neurosurgery*. avr 2014;74(4):395-399; discussion 399-400.
21. Shah KH, Richard KM, Nicholas S, Edlow JA. Incidence of traumatic lumbar puncture. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. févr 2003;10(2):151-4.
22. Duiser HJ, Roelandse FW, Lentjes EG, van Loon J, Souverijn JH, Sturk A. Iterative model for the calculation of oxyhemoglobin, methemoglobin, and bilirubin in absorbance spectra of cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. févr 2001;47(2):338-41.
23. Chalmers AH, Kiley M. Detection of Xanthochromia in Cerebrospinal Fluid,. *Clin Chem*. 1 août 1998;44(8):1740-2.
24. Beetham R, Fahie-Wilson MN, Park D. What is the role of CSF spectrophotometry in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage? *Ann Clin Biochem*. janv 1998;35 (Pt 1):1-4.
25. Laboratoire de chimie clinique CHUV. Spectrophotométrie du LCR - Procédure d'analyse. 2010.
26. Henry H. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Xanthochromie. Laboratoire Central de Chimie Clinique (CHUV);
27. Chu KH, Bishop RO, Brown AF. Spectrophotometry, not visual inspection for the detection of xanthochromia in suspected subarachnoid haemorrhage: A debate. *Emerg Med Australas*. Giugno 2015;27(3):267-72.
28. Bianchi C. Place de la spectrophotométrie du LCR dans la suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique (HSA): analyse rétrospective des spectrophotométries positives au CHUV entre le 1.01.2005 et le 18.11.2010. UNIL; 2012.