

Mémoire de Maîtrise en médecine No 13

**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**

Etudiant

Christophe Bianchi

Tuteur

Prof. Bertrand Yersin
Chef de service, URG, CHUV

Co-tuteur

Dr David Clerc
Médecin associé, URG, CHUV

Expert

Dr. Lorenz Hirt
Professeur associé, Service de neurologie, CHUV

Lausanne, décembre 2012

*Présenté au congrès annuel de la Société Française de Médecine
d'Urgence (SFMU) – Paris, 31 mai 2012*

Tables des matières

Abstract	4
Introduction	6
Méthodes	8
Résultats	9
Discussion	14
Limites	16
Conclusions	17
Bibliographie	18

Résumé des tableaux et figures

Figure 1 : Arbre décisionnel pour l'interprétation d'un examen de spectrophotométrie du LCR (CHUV – Lausanne).....	9
Figure 2 : Résumé des CT – diagnostics finaux.....	11
Figure 3 : Résumé des diagnostics finaux des cas positifs à la xantochromie.....	11
Figure 4 : valeurs de bilirubine LCR chez patients avec ou sans anévrisme artériel détecté (concentration en bilirubine).....	12
Tableau 1 : Calcul de la valeur prédictive positive de la ponction lombaire.....	10
Tableau 2 : Résumé des principales variables – Diagnostic HSA.....	13

Abstract

Introduction :

L'HSA d'origine anévrismale est une pathologie au pronostic sombre, tout retard diagnostique exposant le patient à un risque élevé de récurrences hémorragiques potentiellement fatales. La sensibilité du CT scanner étant jugée insuffisante dans cette indication, la majorité des recommandations actuelles préconisent la réalisation systématique d'une ponction lombaire après toute imagerie cérébrale négative. L'analyse spectrophotométrique du LCR permet en effet de différencier un saignement récent dans l'espace sous-arachnoïdien d'une ponction lombaire traumatique par détection de bilirubine. Or, le caractère invasif de cet examen et son manque de spécificité posent des difficultés en pratique. De plus, l'excellente sensibilité des CT de dernières générations, du moins dans les premières heures suivant la survenue de l'HSA, remet en question le dogme d'une PL systématique dans l'algorithme diagnostique d'une céphalée suspecte.

Objectif :

Evaluer le rendement diagnostique de la spectrophotométrie du LCR dans le cadre d'une suspicion d'HSA après une imagerie normale, afin d'en préciser les indications.

Méthode :

Étude monocentrique et rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois de Lausanne du 1^{er} janvier 2005 au 18 novembre 2010. Extraction de toutes les spectrophotométries positives et analyse approfondie des dossiers concernés. Dans un second temps, et durant la même période, revue de tous les séjours hospitaliers comportant le diagnostic d'HSA, afin d'extraire en particulier les HSA dont le diagnostic a été établi par spectrophotométrie en raison d'une imagerie initiale négative ou non conclusive.

Résultats :

869 PL du 1^{er} janvier 2005 au 18 novembre 2010. 36 (4.1%) examens positifs (concentration de bilirubine dans le LCR > 0.3 $\mu\text{mol/l}$), dont 14 (38.9%) dans un contexte d'HSA (valeur prédictive positive de 38.9%). Sur les 14 cas positifs, 3 ont été diagnostiqués exclusivement par la PL, mais aucune dans un cadre d'HSA anévrismale.

Dans la même période, 235 HSA diagnostiquées, dont 7 (2.9%) avec une imagerie cérébrale initiale négative. Sur ces 7 cas, seuls 2 ont été diagnostiqués comme une HSA d'origine anévrismale. La sensibilité du CT dans notre recherche atteint donc 99.15%.

Discussion :

Sur les 36 spectrophotométries positives, 22 se sont révélées a posteriori faussement positives, confirmant dès lors la faible spécificité et la faible valeur prédictive positive de l'analyse spectrophotométrique du LCR. Ces faux positifs entraînent la réalisation d'examen invasifs (angiographie cérébrale conventionnelle), dont les complications sont bien décrites. Bien que les résultats ne nous permettent pas de chiffrer le nombre potentiel d'HSA manquées faute d'un examen du LCR, aucun cas d'HSA d'origine anévrismale n'a été diagnostiqué sur la base exclusive de la PL durant la période étudiée. Cette faible spécificité appuie l'idée de développer un score clinique prédictif afin de ne réserver la PL qu'aux patients jugés à haut risque d'HSA. La PL garde néanmoins un rôle dans la détection des HSA d'origine non anévrismales.

Conclusions :

Lors d'une suspicion clinique d'HSA, le rendement diagnostique de l'analyse du LCR après un angio-CT cérébral normal est faible, tout comme son impact sur la prise en charge, au prix d'un nombre important de faux positifs. La PL reste certainement indiquée face à des céphalées suspectes évoluant depuis plus de 24 heures. Toutefois, au vu de l'excellente valeur prédictive négative d'un CT

cérébral réalisé précocement et interprété par un neuroradiologue, cet examen ne devrait être réservé qu'aux situations à haut risque d'HSA. A cet égard, le développement d'un score prédictif validé permettrait de mieux sélectionner les candidats à une PL.

Mots-clés :

Hémorragie sous-arachnoïdienne – diagnostic – CT – ponction lombaire – xanthochromie

Introduction

La céphalée est un motif de recours fréquent aux centres d'urgence et constitue à elle seule environ 2% des consultations.¹ Parmi celles-ci, l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique (HSA) est le diagnostic final retenu dans 1 à 4% des cas.² Bien que peu fréquente, cette pathologie se distingue par un pronostic sombre: en effet, plus de 50% des patients décèdent et 33% des survivants gardent un handicap interférant avec leurs activités de la vie quotidienne.³ Le pronostic est lié à la précocité du diagnostic (sécurisation rapide de l'anévrisme), tout retard exposant le patient à des récurrences hémorragiques potentiellement fatales⁴. Ce dernier est difficile à poser, car son symptôme-clé, la céphalée, fait partie des symptômes les plus souvent rapportés dans un centre d'urgence. L'erreur de diagnostic d' HSA se situe entre 12 et 51% des cas observés, selon les études⁵ et est en partie liée au fait que près de la moitié des victimes d'une HSA ne présente initialement aucune altération neurologique. Pour toutes ces raisons, la reconnaissance et la prise en charge rapide d'une HSA d'origine anévrismale sont primordiales, le traitement visant à sécuriser l'anévrisme en cause dans les délais les plus brefs.

La démarche diagnostique actuellement en vigueur au CHUV ainsi que dans la plupart des centres d'urgence comprend la réalisation d'un CT cérébral natif avec séquences angiographiques au niveau du polygone de Willis (gain de sensibilité par association des deux techniques)⁶. Pour autant que l'examen soit réalisé dans les 24 heures suivant la survenue de la céphalée aiguë, la sensibilité des CT multibarettes de dernière génération est actuellement estimée à près de 99%.⁶ Toutefois, leur capacité à détecter du sang dans l'espace sous-arachnoïdien décroît proportionnellement avec le temps écoulé depuis l'hémorragie.

En cas de CT négatif, le bilan est complété par une ponction lombaire, avec analyse spectrophotométrique du LCR (recherche de bilirubine comme témoin indirect d'une hémorragie récente) en respectant un délai minimum de 12 heures depuis l'apparition de la céphalée. En détectant un produit de dégradation de l'hémoglobine, la spectrophotométrie permet de différencier un saignement sous-arachnoïdien d'une ponction lombaire traumatique. Ce geste invasif comporte des risques de complications potentiellement graves, heureusement rares (hématome épidual), et dans 35% des cas, des céphalées invalidantes secondaires à une brèche durale.⁷

Une spectrophotométrie positive ou douteuse conduit généralement, après avis neurochirurgical, à la réalisation d'une angiographie cérébrale sélective afin de détecter un anévrisme artériel susceptible d'être sécurisé par voie chirurgicale ou endovasculaire.

Cet algorithme de prise en charge fait l'objet de controverses nombreuses dans la littérature, car l'imagerie par CT devient de plus en plus performante dans la détection d'HSA si elle est pratiquée rapidement après l'apparition des symptômes (idéalement dans les 3 premiers jours).⁶ Cette étude suggère même la possibilité de ne pas pratiquer de ponction lombaire, si une imagerie normale par CT a été pratiquée dans ce délai. Au-delà, la PL demeure indispensable afin d'exclure le diagnostic avec une marge de sécurité suffisante.

La dernière génération de CT, dite à 64 barettes (ou 5^{ème} génération), a une sensibilité élevée et meilleure que les générations précédentes pour la détection d'HSA. Bien que les études sur cette génération obtiennent des sensibilités à la détection d'HSA de 100%, les auteurs interprètent ces résultats de manière prudente et se refusent à conclure que le CT suffit à lui seul à exclure une HSA.^{2,6,8,10}

Plusieurs études insistent aussi sur l'importance que joue l'interprétation des images par un radiologue expérimenté.^{6,8} Leurs connaissances et leur habitude à analyser de telles images permettent d'améliorer la sensibilité de détection de l'HSA et de diminuer les risques de faux-négatifs, qui conduisent potentiellement à un moins bon outcome pour le patient.

En présence d'altérations neurologiques (déficit neurologique focalisé, trouble de la vigilance, méningisme), la démarche diagnostique ne souffre d'aucune ambiguïté ; dans près de 50% des cas pourtant, le patient est initialement neurologiquement indemne et la stratégie d'investigation devient moins aisée pour l'urgentiste. Si un diagnostic précoce est d'autant plus décisif dans ce cas de figure (le pronostic dépendant entre autres de l'état neurologique initial),^{4,9} le souci d'exposer inutilement bon nombre de patients à des radiations et à du produit de contraste d'une part, et aux complications potentielles d'une ponction lombaire d'autre part contribuent au dilemme que doit résoudre le clinicien. A cet égard, la réalisation systématique d'une PL en complément d'une imagerie cérébrale négative est pondérée par de nombreux auteurs, en raison d'une part de la performance des CT de dernières générations, la spectrophotométrie du LCR souffrant, d'autre part, d'un manque de spécificité aux conséquences parfois lourdes pour le patient.

Au final, une meilleure identification des patients devant bénéficier d'une stratégie d'investigation complète par l'urgentiste permettrait une réduction des coûts et de la durée de séjour aux urgences. Malgré cette constatation, le clinicien doit pondérer cette réflexion avec la pression des milieux spécialisés, qui recommandent une investigation exhaustive de toute céphalée dont les caractéristiques sont suspectes.

En analysant de manière rétrospective l'ensemble des spectrophotométries réalisées au CHUV sur une période de 5 ans, ce travail a pour objectif de préciser le rendement diagnostique de cet examen dans la stratégie d'investigation d'une céphalée suspecte d'HSA, lorsque l'imagerie cérébrale est considérée comme normale. Partant de là, nous nous sommes intéressés à chiffrer a posteriori le nombre d'HSA dont le diagnostic aurait été différé ou manqué faute d'un examen complémentaire du LCR.

Méthode

Dans un premier temps, une extraction de toutes les spectrophotométries effectuées aux laboratoires de chimie clinique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) de Lausanne a été effectuée dans la période du 1^{er} janvier 2005 au 18 novembre 2010.

Les dossiers médicaux des patients dont le résultat était positif (bilirubine LCR > 0.3 $\mu\text{mol/l}$) ont été revus afin d'identifier les éléments cliniques ayant conduit à la recherche d'une HSA. Une attention particulière a été portée à l'analyse des rapports de neuroradiologie, afin d'identifier parmi le collectif de patients, ceux dont l'imagerie cérébrale s'est avérée normale.

En parallèle à la base de données d'analyses du LCR dans la période susmentionnée, nous avons aussi fait une extraction des hémorragies sous-arachnoïdiennes confirmées comme diagnostic principal de sortie durant cette période, indépendamment de leur méthode diagnostique. Au sein de ce collectif, nous nous sommes intéressés en premier lieu aux HSA dont le diagnostic a échappé à l'imagerie cérébrale initiale.

La place de la ponction lombaire dans l'algorithme diagnostique d'une céphalée brutale donnant lieu à des avis contradictoires dans la littérature récente, une revue extensive de celle-ci a été effectuée en parallèle.

Nous nous sommes entourés dans notre recherche de plusieurs experts provenant de domaines distincts. Les deux principales aides dans notre travail ont été apportées par le Professeur Philippe Maeder, neuroradiologue et médecin-chef du service de radiologie du CHUV, et le Dr Hugues Henry, du Laboratoire Central de chimie clinique du CHUV.

Le Professeur Maeder nous a notamment apporté un éclairage technique sur les différentes générations de CT utilisées au CHUV durant la période étudiée et a dans un deuxième temps participé à la relecture de plusieurs examens problématiques.

Le Dr Henry a quant à lui précisé les techniques d'analyse du LCR au sein du Laboratoire Central, pour nous permettre de comprendre la part « opérateur-dépendant » de ce résultat et nous a donné les références nécessaires qui ont fixés le cut-off de l'analyse spectrophotométrique du LCR.

Résultats

Dans la période étudiée, soit du 1^{er} mars 2005 au 18 novembre 2010, 869 patients ont subi une ponction lombaire avec analyse par spectrophotométrie du liquide céphalo-rachidien (LCR) aux laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.

Données générales

Le ratio Femme:Homme des cas d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) dans le cadre d'un examen par spectrophotométrie positif était de 2.5 :1. La moyenne d'âge +/- 2SD était de 50.9 +/- 18.9 ans.

Données techniques

Durant cette période, les CT utilisés au CHUV étaient de 4^{ème} (16 barrettes) et 5^{ème} génération (64 barrettes), les meilleures générations de CT actuellement disponibles dans les milieux hospitaliers. Ce paramètre n'est pas à négliger dans l'interprétation des résultats, car ces générations influencent la sensibilité de l'imagerie dans la détection d'HSA.¹⁰

En ce qui concerne l'analyse du LCR, elle est totalement automatisée au sein du Laboratoire Central du CHUV. L'interprétation des spectres d'absorption du LCR nécessite cependant une formation spécifique du personnel du laboratoire.

Tout examen du LCR doit parvenir rapidement au laboratoire d'analyse (dans les 15 minutes) et ne doit pas être envoyé par poste pneumatique. De plus, il doit être protégé de la lumière, pour éviter la dégradation plus rapide de l'Hb en bilirubine potentiellement présente dans l'échantillon.¹¹

L'algorithme décisionnel d'interprétation de la ponction lombaire prend en compte 3 valeurs : la concentration en hémoglobine (Hb), la concentration en bilirubine hémorragique (BilH) et la concentration en protéines (Prt). Une valeur anormale d'Hb isolée ($> 0.1\mu\text{M}$) peut résulter soit d'une HSA, soit d'une PL traumatique, cette deuxième hypothèse étant renforcée si un délai de 12h a été respecté entre l'apparition des symptômes et la PL. Une protéinorachie ($> 550\text{ mg/L}$) peut signifier une possible rupture de la barrière hémato-encéphalique (PL traumatique). Elle peut également indiquer une inflammation des méninges, qui dans les cas sévères, peut provoquer des micro-hémorragies.¹¹

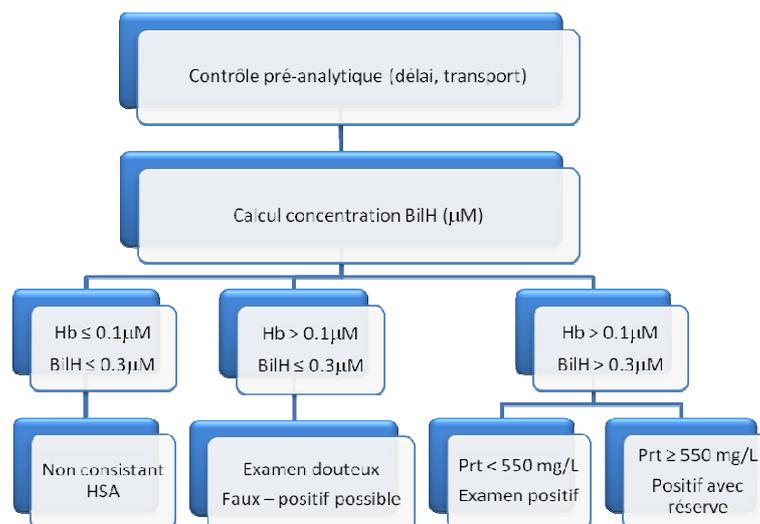


Figure 1 : Arbre décisionnel pour l'interprétation d'un examen de spectrophotométrie du LCR (CHUV – Lausanne)

Ponction lombaire et HSA

36 examens du LCR (4.1%) sont revenus positifs, c'est-à-dire avec une valeur de la bilirubine hémorragique dans le LCR $> 0.3 \mu\text{M}$. Sur ces 36 cas positifs, 14 (38.9%) l'ont été dans un contexte d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Parmi ces 14 HSA, 5 s'avèrent finalement être d'origine anévrismale. Ces dernières n'ayant cependant pas échappé à l'angio-CT, la xanthochromie a servi uniquement à confirmer le saignement récent de l'anévrisme identifié au CT. Les 9 autres cas (25%) ont été eux diagnostiqués comme une HSA d'origine non anévrismale (notamment des hémorragies péri-mésencéphaliques), dont le pronostic est favorable avec un traitement conservateur.

Parmi les 22 cas considérés rétrospectivement comme faux-positifs, on dénombre en se basant sur les documents médicaux de sortie 7 méningites, 2 AVC, 8 ponctions lombaires traumatiques et 5 céphalées d'origine indéterminée. Les patients dont la PL a été considérée comme traumatique ou dont les céphalées sont demeurées d'étiologie indéterminées ont tous subi une angiographie cérébrale ayant permis d'exclure la présence d'un anévrisme. Les diagnostics de méningite ont été établis de manière standard par l'analyse du LCR. En ce qui concerne les deux AVC, l'imagerie initiale par CT étant négative, le diagnostic a été finalement établi par IRM.

Concernant les 833 examens dont la spectrophotométrie du LCR s'est avérée négative, il ne nous est pas possible de déterminer la valeur prédictive négative d'un tel résultat. En effet, ne suivant pas les patients après leur examen, il nous est impossible de dire si, parmi ces examens négatifs, certains étaient finalement des faux-négatifs (confirmation ultérieure d'une HSA à la faveur d'une récurrence hémorragique par exemple).

En se basant sur ces résultats, seule la valeur prédictive positive de la spectrophotométrie peut être calculée : dans cette étude, elle s'élève donc à 38.9%.

	HSA +	HSA -
PL positive	14	22
PL négative	?	?

Calcul des valeurs :

$$\text{Valeur prédictive positive} = 14/14+22 = 0.389 \text{ (38.9\%)}$$

Tableau 1 : Calcul de la VPP de la PL

CT sur HSA

Sur les 14 cas d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, 13 ont été investigués selon la procédure standard actuelle, avec un CT cérébral natif injecté en première intention. Le seul cas qui n'a pas été évalué par CT l'a été par IRM chez une patiente enceinte au moment du diagnostic.

Dans 3 cas, le rapport du CT-Scan est revenu négatif (sensibilité de 78.6%), c'est-à-dire sans signes d'hémorragies ni substrat anatomique pouvant expliquer les symptômes décrits par les patients. Dans ces 3 cas, le diagnostic a donc été retenu sur la base exclusive de la spectrophotométrie, aucune formation anévrismale n'ayant toutefois pu être démontrée au terme du bilan radiologique (HSA d'origine non anévrismale).

Le premier cas est un jeune homme chez qui l'HSA s'est probablement développée sur une hypertension veineuse cérébrale, suite à la consommation de cocaïne.

Le deuxième cas est une femme alcoolique chronique ayant développé une encéphalopathie de Gayet-Wernicke et qui a fait de nombreuses chutes. L'HSA est vraisemblablement secondaire à un traumatisme crânio-cérébral. Aucun anévrisme n'a été détecté à l'IRM.

Le troisième cas est une hémorragie péri-mésencéphalique d'origine veineuse, une pathologie au pronostic favorable sous traitement conservateur.

La moyenne de temps d'écoulement entre l'apparition de la céphalée et la réalisation de l'imagerie était de 83.9 heures (de 5 heures à 10 jours). Ce temps a un rôle important en termes de diagnostic, car il a été démontré que la sensibilité de l'imagerie par CT dans le cadre d'une HSA chute proportionnellement au temps qui passe entre les premiers symptômes et la réalisation de l'examen.
2,4,6,8,10

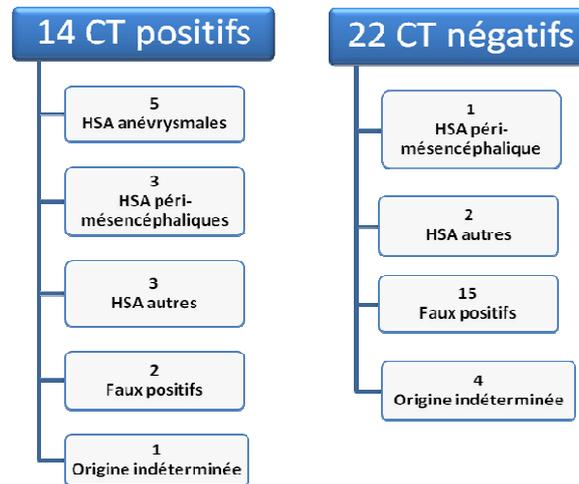


Figure 2 : Résumé des CT – diagnostics finaux

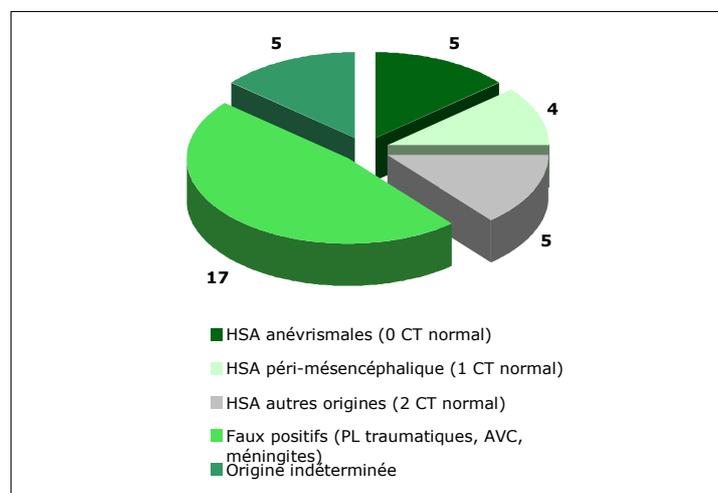


Figure 3 : Xanthochromie : résumé des diagnostics finaux

Délai de la ponction lombaire

Sur les 36 examens positifs du LCR (par xanthochromie), 33 PL (91.6%) ont été faits au minimum 12 heures après l'apparition des symptômes (moyenne de 64.8 heures, de 12 heures à 14 jours). Ce délai est important à respecter, pour permettre à l'hémoglobine présente dans le LCR de se dégrader en bilirubine, afin de la distinguer de l'irruption traumatique d'hématies dans l'espace sous-arachnoïdien au moment de la PL.¹¹ Ce facteur prend toute son importance si l'on observe les 3 autres examens du LCR, qui ont été pratiqués dans un délai inférieur à 12 heures suivant la céphalée : 2 examens positifs (66.6%) ont été considérés comme le résultat d'une PL traumatique. Ce délai à respecter est un des facteurs principaux qui limite l'utilisation efficace et efficiente de la ponction lombaire dans la pratique courante.¹²

Valeurs de bilirubine

La plus petite valeur de bilirubine hémorragique dans un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne était de 0.9 μM (moyenne de 4.9 μM , de 0.7 μM à 23 μM). Ce résultat contraste avec la limite fixée par plusieurs études randomisées et contrôlées et la valeur limite utilisée au CHUV, déduite de ces études (0.3 μM).¹²⁻¹⁵ Elle représente un facteur supplémentaire limitant la spécificité de ce moyen diagnostique ; il entraîne, dans ce collectif de patients, un nombre considérable de faux-positifs (22, 61% des mesures positives) pour le diagnostic d'HSA.

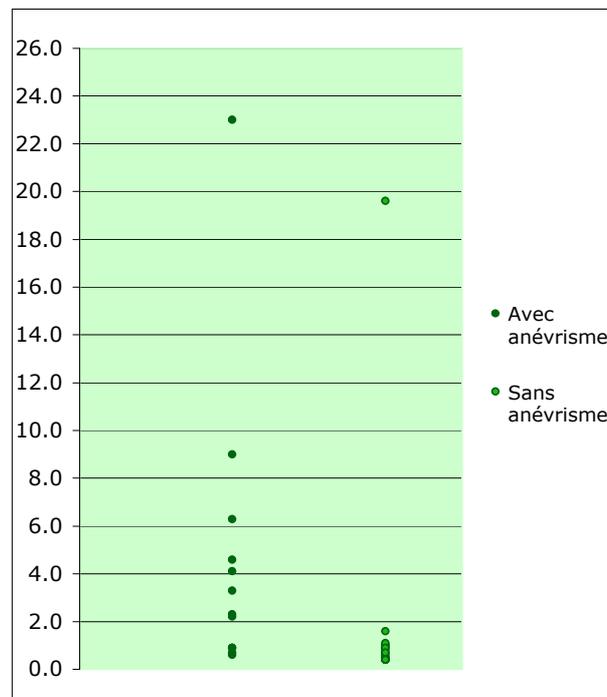


Figure 4 : Valeurs de bilirubine LCR chez patients avec ou sans anévrisme artériel détecté (concentration en bilirubine)

HSA dans la période étudiée

Dans la même période étudiée (1^{er} janvier 2005 – 18 novembre 2010) 235 HSA ont été diagnostiquées au sein du même établissement (CHUV), indépendamment de l'étiologie de celles-ci.

Le CT a été fait en moyenne 27.6 heures +/- 53.6 (de 2 heures à 3 semaines) après l'apparition des symptômes.

7 de ces cas (2.9%) avaient un CT initial considéré comme normal. Toutefois, parmi ces 7 cas, seuls 2 ont été diagnostiqués comme une hémorragie sous-arachnoïdienne sur rupture d'anévrisme.

Dans le premier cas, le CT normal a été fait en première intention dans un hôpital périphérique, puis répété au CHUV où il montrait une HSA. Après relecture du premier CT avec un neuroradiologue du CHUV, il s'avère que l'HSA était bien visible sur l'imagerie initiale. Bien qu'un seul cas ne puisse avoir le poids de preuve, il démontre néanmoins l'importance de la lecture des images radiologiques par un neuroradiologue expérimenté, comme le recommande la littérature récente.^{6,8}

Dans l'autre cas, le CT a été fait plus de 3 semaines après l'apparition des céphalées (sensibilité nettement diminuée), la PL qui s'en était suivie étant aussi négative, le diagnostic a été finalement posé par angiographie. Ce cas démontre encore que le facteur temporel a une influence considérable sur la sensibilité du CT scanner.

Les 5 autres cas concernaient des HSA sine materia (2 cas), une HSA péri-mésencéphalique (pronostic favorable nettement supérieur), une HSA spinale et une HSA sur hyperpression veineuse.

Si on prend en compte les résultats ci-dessus et que l'on se concentre uniquement sur les HSA d'origine anévrismale, la sensibilité du CT dans ce collectif est de 99.15%.

Variables	n (%)	Moyenne (SD)
Caractéristiques patients		
Age (ans)		55.6 (16.0)
Genre : féminin	146 (62.1)	
Imagerie		
CT pathologique	226 (96.2)	
CT sans anomalies	7 (3)	
Autres imageries	2 (0.8)	
Délai apparition des symptômes – imagerie (heures)		27.6 (53.6)
Ponction lombaire		
PL pratiquées	12 (5.1)	
positives après CT positif	3 (25)	
positives après CT négatif	7 (58.3)	
négatives	2 (16.7)	
Diagnostic		
HSA anévrismales	167 (71.1)	
HSA péri-mésencéphaliques	14 (6.0)	
HSA sur rupture de MAV	14 (6.0)	
HSA spinale	2 (0.9)	
HSA d'origine indéterminée	38 (16.0)	

Tableau 2 : Résumé des principales variables – Diagnostic HSA

Discussion

La valeur prédictive positive de la spectrophotométrie dans notre étude est faible (38.9%). Si l'on s'intéresse de plus près aux cas positifs, on remarque que 22 cas sur 36 (61.1%) ont finalement été considérés comme des faux positifs au terme d'investigations complémentaires comprenant généralement une angiographie cérébrale. Bien que la spécificité ne puisse être formellement calculée puisque la revue des dossiers n'a pas porté sur les spectrophotométries négatives (incertitude concernant les vrais négatifs), sa valeur sera faible au vu du nombre élevé de faux positifs.

La sensibilité non plus ne peut être fidèlement calculée (faux négatifs non évaluables). Cependant, plusieurs études^{12,13} ont démontré la sensibilité quasi parfaite de cet examen pour autant qu'il soit effectué dans les deux semaines suivant l'HSA. Les rares faux-négatifs proviennent d'une PL réalisée trop précocement (<12 heures) ou d'un mauvais conditionnement de l'échantillon (exposition à la lumière, délai prolongé d'analyse).

Sur les 14 cas d'HSA, seuls 5 ont finalement été diagnostiqués comme HSA d'origine anévrismale durant la période étudiée. La spectrophotométrie a permis de détecter 3 cas d'HSA ayant échappé au CT cérébral initial. Toutefois, aucune d'entre elles n'ayant de substrat anévrismal, le diagnostic n'a eu finalement aucune conséquence thérapeutique directe pour le patient.

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature à ce sujet, à savoir que la PL a, dans cette indication, un rendement diagnostique additionnel faible en complément d'une imagerie négative par CT. Coats et coll. estiment ainsi à environ 1000 le nombre de PL nécessaires (*number needed to investigate*) pour détecter une HSA manquée par un CT de dernière génération, réalisé dans les douze premières heures pour un patient estimé à bas risque (5%).¹⁶ Par ailleurs, la faible spécificité de cet examen a des conséquences souvent lourdes pour le patient puisqu'une angiographie cérébrale est généralement requise en présence d'une spectrophotométrie positive. Dans ce sens, un score prédictif tel que proposé par Perry et coll.¹ permettrait de mieux identifier les candidats à une PL complémentaire en estimant la probabilité pré-test d'HSA. En effet, la valeur prédictive négative du CT scanner cérébral serait dès lors probablement insuffisante pour exclure une HSA de manière fiable chez un patient jugé à haute probabilité pré-test.

La combinaison CT cérébral natif et angiographie par CT apparaît comme une modalité diagnostique rarement prise en défaut, du moins dans la détection des HSA d'origine anévrismales et cela malgré le temps moyen de réalisation de l'examen après l'apparition des symptômes assez long (83.9h = 3 jours et demi). Ce résultat suit la tendance actuelle de la littérature, qui affirme que la sensibilité des CT de dernière génération est excellente dans les premiers jours suivant l'apparition des symptômes^{2,6,10}, et même parfaite (100%) dans les 6 premières heures, selon Perry et coll.⁸

Les 3 cas d'HSA finalement diagnostiqués uniquement par la PL n'étaient pas d'origine anévrismale (1 sur TCC, 1 sur hyperpression veineuse, 1 péri-mésencéphalique). Bien que le CT ait ici une sensibilité de 100% pour les HSA d'origine anévrismale, les 3 cas non détectés en première intention démontrent tout de même que la PL garde certainement une place dans la détection d'HSA d'autres origines. Même si leur pronostic est nettement meilleur et qu'elles ne nécessitent généralement aucun traitement invasif, il reste à déterminer s'il est acceptable de courir le risque de manquer ce type de diagnostic si on renonce à compléter toute imagerie négative par une analyse du LCR. Dans l'exemple de l'HSA attribuée à une hypertension veineuse sur consommation de cocaïne, la probabilité pré-test empirique d'HSA dans ce contexte est telle qu'il paraît imprudent de ne pas mener une stratégie d'investigation complète dans ce contexte. En effet, même en l'absence de

sanction neurochirurgicale, le diagnostic en lui-même est important pour le patient, surtout dans une optique de réduction ultérieure de risque lié à la consommation de sympathicomimétiques.

Par ailleurs, la PL garde une place certaine dans l'exploration du diagnostic différentiel d'une céphalée brutale en permettant notamment la mesure de la pression d'ouverture (élevée dans une thrombose veineuse) ou en montrant des signes inflammatoires (méningite).

Le CT a aussi montré une très bonne sensibilité pour les cas confirmés d'HSA durant la période d'étude. Comme mentionné dans les résultats, la sensibilité du CT pour la détection des HSA anévrismales est de 99.15%. Ce résultat est en conformité avec la plupart des travaux ayant précédemment étudié cette question.^{2,6,8,10}

Cet aspect du travail nous permet, outre de confirmer l'excellente sensibilité des CT actuels, de montrer l'importance de l'expérience de la personne analysant les images radiologiques. Bien que cela ne concerne qu'un seul cas sur les 235 identifiés, les faux-négatifs entraînés par une fausse lecture sont susceptibles d'une part de faire pratiquer une PL potentiellement inutile et d'autre part de retarder la prise en charge de l'HSA. Comme l'affirment Perry et coll.⁸, l'analyse des images par un neuroradiologue expérimenté permet d'augmenter la sensibilité de détection des HSA.

Dans le cas où le CT natif ne détecte pas d'HSA, mais que l'angioCT détecte un anévrisme ou une image suspecte, la PL reste à notre avis indiquée pour déterminer si la céphalée est liée à une expansion de l'anévrisme (par exemple) ou à une véritable rupture de ce dernier, qui doit dans ce cas conduire à une sécurisation de l'anévrisme par voie chirurgicale ou endovasculaire.

Le temps entre l'apparition des symptômes et la pratique de la PL semble avoir une importance non négligeable dans notre étude. En effet, sur les 3 examens pratiqués avant les 12 heures d'attente recommandées, 2 ont été finalement déclarés comme positifs suite à un geste traumatique (sang d'origine périphérique). Bien que clairement considéré comme facteur d'influence dans la théorie, ce délai pose plus de problèmes dans la pratique. Premièrement, il est clairement démontré que le diagnostic et la prise en charge rapide de l'HSA améliorent son outcome.^{5,17,18} Il est donc parfois difficile en pratique de respecter à la lettre ce délai de 12 heures, lorsque la suspicion clinique d'HSA est élevée. Deuxièmement, ce délai entraîne une prolongation significative du séjour du patient aux urgences.

L'objectif du travail étant de chiffrer le nombre potentiel d'HSA manquées par CT et rattrapées par la PL, nous pouvons affirmer, à la lumière des résultats présentés ci-dessus, que dans notre étude, aucune HSA d'origine anévrismale n'a été manquée au CT durant la période étudiée. Bien que très intéressant et pouvant appuyer de plus grandes études sur le sujet, ce résultat doit être pondéré par le petit nombre de cas d'HSA durant la période étudiée. Avec l'échantillon de patients à disposition, il est difficile de tirer des conclusions solides. Il est surtout impossible de confirmer avec certitude que la PL n'a plus sa place dans l'algorithme diagnostique de l'HSA anévrismale, du moins dans les premières 24 heures suivant l'apparition des symptômes, comme l'affirment Cortnum et coll.⁶ Nos résultats nous permettent cependant, avec toutes les limites de cette petite revue, de démontrer que la PL garde sa place dans la détection des HSA d'origine non-anévrismale.

Au vu de ces constatations, il nous semble plus que judicieux de développer un score de probabilité d'HSA pour ne réserver les examens invasifs qu'aux seuls patients à haut risque, comme le proposent Perry et coll.¹

Limites

La principale limite de notre travail réside dans la faible prévalence de l'HSA (1 à 3% selon les études). Cette variable rend difficile l'établissement d'un échantillon de patients assez grand pour permettre des conclusions solides, d'autant plus dans une étude monocentrique comme la nôtre. Les résultats obtenus sont encourageants, mais demandent des études à plus large échelle et surtout prospectives, en testant par exemple la sécurité d'un algorithme standardisé de prise en charge, qui ne réserverait la PL après un CT négatif qu'aux patients jugés à haut risque d'HSA ou se présentant au delà de 24 heures après le début de la céphalée.

Une des limites initiales du travail basé uniquement sur la revue des analyses du LCR était représentée par le fait qu'il était ainsi difficile de chiffrer le nombre d'HSA manquées faute d'une analyse du LCR. Cette limite a été contournée en insérant la deuxième analyse parallèle de toutes les HSA diagnostiquées durant la même période.

Malgré sa faible prévalence, l'HSA se caractérise par un pronostic sombre et un mauvais outcome, ce qui fait d'elle une pathologie redoutée et redoutable. Il est donc difficile pour le clinicien de respecter scrupuleusement les recommandations quant à la pratique optimale de la PL pour la détection de xanthochromie, notamment dans les délais à respecter (attendre 12 heures après l'apparition des symptômes pour avoir un résultat fiable). Ce délai de l'examen est un élément qui limite l'utilisation de la PL dans la pratique clinique. Si l'on se fie aux dernières études^{6,8} qui affirment qu'un CT négatif dans les 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes est suffisant pour exclure raisonnablement une HSA, ce problème de délai ne se poserait plus, car l'on pourrait réserver la PL suite à une imagerie négative qu'aux patients se présentant > 24 heures après l'apparition des symptômes. Cela démontre encore la nécessité de la conduite d'études prospectives sur ce sujet.

Conclusions

L'HSA est une pathologie au pronostic sombre et dépend notamment de la précocité du diagnostic. L'algorithme actuel de prise en charge comprend la réalisation d'une imagerie par CT avec séquences angiographiques, complétée systématiquement par une ponction lombaire en cas de résultat négatif du CT.

Le but du travail étant de préciser le rendement diagnostique de la PL dans cet algorithme, nous pouvons dire, au vu des résultats présentés, que son utilité peut être discutée dans la grande majorité des cas. Bien que les résultats ne nous permettent pas de chiffrer le nombre potentiel d'HSA manquées faute d'un examen du LCR, aucun cas d'HSA d'origine anévrismale n'a été diagnostiqué sur la base exclusive de la PL durant la période étudiée.

De plus, dans notre étude, la sensibilité du CT a été calculée à 100% dans les 3 premiers jours suivant l'apparition des symptômes, ce qui correspond aux dernières études faites sur le sujet.^{2,6,8,10}

Au vu de ces constatations, un examen systématique du LCR par spectrophotométrie suite à une imagerie négative semble superflu, si cette imagerie est faite précocement (idéalement dans les premières 24 heures) qu'elle est analysée par un neuroradiologue expérimenté et qu'elle comporte des séquences angiographiques sur le polygone de Willis. Néanmoins, il reste pertinent dans le cadre d'HSA non anévrismale (HSA péri-mésencéphaliques notamment), de céphalées présentes depuis plus de 24 heures ou de moins de 24 heures avec des facteurs de risque et une imagerie négative. Toutes ces affirmations nécessitent bien sûr une confirmation par des études à plus grande échelle, multicentriques et prospectives.

Il nous semble judicieux de développer un score de probabilité clinique, à l'instar de ce qu'il se fait avec l'embolie pulmonaire, pour ne réserver la PL (suite à une imagerie négative) qu'aux patients à haut risque d'HSA et ainsi éviter un examen invasif et des complications éventuelles aux patients à plus bas risque. Ce score de probabilité permettrait une évaluation de la probabilité pré-test de manière standardisée et l'on sait que celle-ci a un impact important sur la valeur prédictive négative d'un examen (plus de faux négatifs si probabilité pré-test élevée, soit > 80%). La connaissance de la probabilité pré-test permettrait également d'avoir une discussion avec le patient sur le risque résiduel faible d'HSA après un CT négatif et de pondérer la nécessité de la ponction lombaire en abordant également les possibles complications de cet examen.

Pour conclure, notre revue démontre la nécessité de conduire un travail prospectif testant la sécurité d'un algorithme guidant, chez un patient neurologiquement indemne suspect d'HSA, la réalisation de la PL selon le risque et selon le délai écoulé depuis le début de la céphalée, voire même en renonçant à la PL si le début de la céphalée remonte à moins de 6 heures.

Bibliographie

- ¹ Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache : prospective cohort study. *BMJ* 2010 ;341 :c5204.
- ² Byyny RL, Mower WR, Shum N, Gabayan GZ, Fang S, Baraff LJ. Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2008 Jun ;51 :697-703.
- ³ Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 2006 ;333 :325-340.
- ⁴ Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2005 ;2 :99-109.
- ⁵ Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Sander Connolly E et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2004 ;291 :866-869.
- ⁶ Cortnum S, Sorensen P, Jorgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2010 ; 66 :900-903.
- ⁷ Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin* 1998 ;23 :67-74.
- ⁸ Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Symington C, Sutherland J et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid hemorrhage : prospective cohort study. *BMJ* 2011 ;343 :d4277.
- ⁹ Bederson JB, Sander EC, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 2009 ;40 : 994-1025.
- ¹⁰ Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture : are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage ? *Journal of Emergency Medicine* 2005 ; 29 :23-27.
- ¹¹ Henry H, Boulat O, Hugli O, Michel P, Fleury Y. La xantochromie revisitée : aide à la détection des hémorragies sous-arachnoïdiennes. *Cours du Pr. Henry*. 2009
- ¹² Chalmers AH, Kiley M. Detection of xanthochromia in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1998 ; 44 :1740 – 1742.
- ¹³ Chalmers AH. Cerebrospinal fluid xanthochromia testing simplified. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 147 – 148.
- ¹⁴ Beetham R. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid hemorrhage. UK National External Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. *Ann Clin Biochem* 2003 ; 40 : 481 – 488.
- ¹⁵ O'Connell DM, Watson ID. Definitive angiographic detection of subarachnoid hemorrhage compared with laboratory assessment of intracranial bleed in CT-negative patients. *Ann Clin Biochem* 2003 ; 40 : 269 – 273.
- ¹⁶ Coats TJ, Loffhagen R. Diagnosis of subarachnoid haemorrhage following a negative computed tomography for acute headache : A Bayesian analysis. *Eur J Emerg Med* 2006;13:80-3.
- ¹⁷ Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage : update for emergency physicians. *Journal of Emergency Medicine* 2008 ; 34 : 237 – 251.

¹⁸ Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007 ; 369 : 306-318.