



L'essentiel de l'information
scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio_rech/abc/sommaire.md?type=text.html



Montrouge, le 08/11/2013

Jean-Louis Beaudeau

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

La protéine S100B, marqueur biologique de tri pour le diagnostic du traumatisme crânien léger

paru dans

Annales de biologie clinique, 2013, Volume 71, Numéro spécial 1

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2013

La protéine S100B, marqueur biologique de tri pour le diagnostic du traumatisme crânien léger

S100B protein serum level as a biomarker of minor head injury

Jean-Louis Beaudoux¹

Said Laribi²

¹ Service de biochimie générale, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, APHP, Paris, France
<jean-louis.beaudoux@nck.aphp.fr>

² Service d'accueil des urgences, Hôpital Lariboisière, APHP, Paris, France

Résumé. La protéine S100B est une petite protéine synthétisée sélectivement par certaines cellules du tissu cérébral. Elle participe physiologiquement à la régulation de la disponibilité intracellulaire du calcium libre, et possède ainsi une activité neurotrophique. L'intérêt de la protéine S100B en biologie médicale est lié à sa présence dans les fluides biologiques (LCR, sang, urines) de façon physiologique, et à l'observation d'une augmentation significative de sa concentration dans ces milieux au décours d'une atteinte lésionnelle aiguë du tissu cérébral, qu'elle soit d'origine vasculaire (hémorragie intracrânienne, accident ischémique cérébral) ou traumatique. Ainsi, la concentration plasmatique de protéine S100B est significativement augmentée chez les sujets présentant un traumatisme crânien associé à une contusion du tissu cérébral et/ou une hypertension intracrânienne, mais surtout sa concentration sérique reste dans les valeurs normales lorsque le traumatisme n'est pas associé à une contusion du tissu cérébral, confirmant l'intérêt diagnostique de ce biomarqueur dans ce contexte. Un intérêt pronostique a également été proposé à plus long terme après un traumatisme crânien puisque l'évolution neurologique à 12 mois a montré des déficits cognitifs plus fréquents chez les patients ayant présenté des concentrations élevées de protéine S100B à l'admission.

Mots clés : *protéine S100B, système nerveux central, traumatisme crânien, immuno-essai*

Abstract. S100B is a small protein selectively synthesized by cerebral astroglial cells. S100B participates physiologically in the regulation of intracellular free calcium levels, and exerts a neurotrophic activity on cerebral cells. The interest of S100B protein in clinical biology results from its physiological presence in biological fluids (cerebrospinal fluid, blood, urine) and from significant increased levels when an acute brain injury occurred, from vascular (intracranial hemorrhage, ischemic stroke) or traumatic (traumatic brain injury) origins. Thus, elevated plasma concentrations of S100B were significantly increased in patients with a minor, moderate and of course severe traumatic brain injury. By contrast, serum S100B levels remained unchanged in patients with negative craniocerebral tomography results, confirming the diagnostic value of this biomarker. A prognostic value of the biomarker in the context of minor head injury is also reported.

Key words: *S100B protein, central nervous system, head injury, immunometric assay*

Tirés à part : J.-L. Beaudoux

La biologie est suffisamment peu contributive au diagnostic des pathologies cérébrales aiguës pour qu'on s'intéresse à l'émergence d'un biomarqueur de lésion du tissu cérébral, qui pourrait venir renforcer la panoplie des éléments diagnostiques et/ou pronostiques (cliniques, radiologiques, fonctionnels. . .) du traumatisme crânien (TC). Nous présentons ici les données actuelles qui permettent de positionner le dosage sérique de la protéine S100B comme marqueur biologique innovant pour l'évaluation des dommages cérébraux consécutifs à un traumatisme crânien léger (TCL).

La protéine S100B : une petite protéine d'expression neurosélective

Données structurales et localisation

La protéine S100B a été découverte fortuitement il y a 50 ans environ, par sa caractéristique physicochimique d'être soluble en solution saturée (à 100 pour cent) de sulfate d'ammonium. C'est une protéine dimérique appartenant à la grande famille des protéines S100, de faible masse moléculaire (environ 10 kDa pour les monomères) caractérisée, au niveau structural, par la présence de domaines de fixation de l'ion calcium, motifs classiquement retrouvés dans d'autres protéines de fixation du calcium telles que la calmoduline et la troponine (*figure 1*) [1].

La protéine S100B est largement distribuée au sein du tissu cérébral, présente à la fois dans la substance blanche et



Figure 1. Conformation spatiale tridimensionnelle de la protéine S100B et sa capacité à fixer des atomes de calcium (sphères en bleu).

la substance grise, le cervelet mais aussi les cellules de la gaine de Schwann tout au long de la moelle épinière. Sa spécificité cérébrale (ou tout au moins sa neurosélectivité) est liée à l'une des sous-unités, la sous-unité β , essentiellement synthétisée par les cellules astrogliales. Au contraire, la sous-unité α est relativement ubiquitaire dans l'organisme. Ainsi, la protéine S100B est en fait constituée de tous les dimères possédant au moins une sous-unité β dans leur structure. Cette protéine est très conservée entre les espèces, ce qui témoigne de son importance physiologique.

En fait, la protéine S100B n'est pas totalement neurospécifique : l'expression du gène et la synthèse de la protéine ont également lieu dans les histiocytes, les adipocytes, les cellules dendritiques de la peau et les mélanocytes normaux. . . mais à des niveaux très faibles dans ces cellules, 30 à 100 fois moindres qu'au niveau cérébral. La protéine S100B est retrouvée essentiellement dans le compartiment cytosolique des cellules astrocytaires de l'ensemble du système nerveux central ; 5 % environ sont présents au niveau extracellulaire, permettant à la protéine d'exercer des actions biologiques intercellulaires [2].

Régulation et propriétés physiologiques

Le gène de la sous-unité β est codé par le chromosome 21, au niveau de la région q22.2-22.3, alors que les gènes de la majorité des protéines de la famille S100 sont localisés sur le chromosome 1 (région 1q21) [1]. Cette localisation explique d'ailleurs l'hyperexpression du gène de la protéine S100B au cours de la trisomie 21, sans que cela en fasse un biomarqueur de cette pathologie. La séquence du gène est connue, mais on sait peu de choses sur la régulation de son expression ; seul un site d'activation par l'AMP cyclique a été clairement identifié au niveau de la séquence promotrice du gène. On sait également que la régulation de la synthèse et de l'expression des gènes des protéines S100 s'effectue à la fois au niveau tissulaire, contrairement par exemple à la calmoduline dont la distribution est ubiquitaire, et au niveau temporel, car l'expression de certaines protéines S100 se fait à des périodes très précises de la vie, particulièrement la protéine S100B, où elle a lieu au cours de la période fœtale et postnatale.

Physiologiquement, la protéine S100B exerce des actions intracellulaires (croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique, transduction de signaux) ; par sa capacité de fixation du calcium cytosolique, c'est un élément de régulation physiologique de l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines du cytosquelette (tubuline, protéine tau, protéine gliale fibrillaire acide [GFAP]). Au niveau extracellulaire, la protéine S100B exerce des actions physiologiques paracrines conduisant, sur les neurones, à une augmentation de la croissance neuritique et sur les

cellules gliales à une augmentation de la survie et une prolifération ou au contraire, en cas de forte concentration, à leur apoptose [2].

Données métaboliques

La présence de la protéine S100B dans les milieux biologiques résulte d'un processus d'élimination de la protéine après ses actions intra- ou extracellulaires [1, 3]. Elle est donc présente physiologiquement dans le LCR (concentration de l'ordre de 1 à 2 $\mu\text{g/L}$). Après passage de la barrière hémato-méningée (BHE), elle est retrouvée au niveau sanguin, à des concentrations dans le sang environ 10 fois plus faibles que dans le LCR. Lorsque la BHE est altérée, le passage de la protéine S100B apparaît plus important : cette protéine pourrait donc être utilisée comme marqueur putatif de lésion de la BHE. Au niveau sanguin, la demi-vie est estimée entre 30 à 90 minutes selon les études expérimentales. Compte tenu de sa faible masse moléculaire, l'élimination de la protéine S100B est rénale.

À la lumière de ces données, la libération de la protéine S100B après lyse tissulaire cérébrale entraîne sa présence très rapide dans les fluides biologiques (LCR, sang) : débutant en quelques minutes, maximale en quelques heures, et s'estompant en quelques jours si le relargage tissulaire a cessé.

Des conditions de dosage biologique bien maîtrisées

Conditions préanalytiques

En accord avec les recommandations des fournisseurs, le dosage sanguin est à réaliser sur sérum ; les autres milieux biologiques (LCR, plasma, urines) nécessitent une validation analytique de la méthode et l'établissement de valeurs de référence par le laboratoire. Le dosage de la protéine S100B après prélèvement capillaire (notamment chez l'enfant), est à proscrire (ou à valider par le laboratoire), les résultats obtenus par l'équipe de Uden montrant des valeurs significativement plus élevées sur ce type de pré-

lèvement par rapport à un prélèvement veineux au pli du coude [4].

Après centrifugation et décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à + 4 °C pendant 48 h, à - 80 °C pendant plusieurs mois sans influence sur le dosage analytique. Contrairement au dosage de la *neuron-specific enolase* (NSE), autre marqueur biologique de lésion du tissu cérébral, le dosage de la protéine S100B peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés [5].

Conditions analytiques

La mesure de la concentration de la protéine S100B dans les milieux biologiques met en œuvre des immunodosages utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité β . Les méthodes actuellement disponibles ont une spécificité et une sensibilité analytiques très satisfaisantes, et l'automatisation sur analyseurs répandus dans les laboratoires de biologie médicale rend le dosage réalisable dans un contexte d'urgence (biologie de proximité et en période de permanence des soins).

Les performances analytiques de la mesure de la protéine S100B dans le sérum par les deux méthodologies automatisées disponibles sur le marché français sont reproduites dans le *tableau 1*. Dans ces conditions, les valeurs usuelles retrouvées au sein d'une population caucasienne saine sont inférieures à 0,10 ou 0,15 $\mu\text{g/L}$. Cette valeur constitue donc le seuil (*cut-off*) de physiologie au-delà duquel la valeur obtenue peut révéler une atteinte lésionnelle tissulaire.

Interprétation des résultats

Alors qu'aucune différence n'existe en fonction du sexe, différentes données peuvent être prises en compte pour l'interprétation d'un résultat de la protéine S100B sérique : – l'âge du patient : les valeurs retrouvées dans une population adulte saine ne diffèrent pas sensiblement en fonction de l'âge [6]. Les valeurs fréquentes en fonction de l'âge ont été établies chez l'enfant : élevées au début de la vie, elles diminuent progressivement entre 0 et 3 ans pour atteindre à cet âge les valeurs usuelles retrouvées chez le sujet adulte [7], même si elles baissent encore un peu jusqu'à 15 ans [4] ;

Tableau 1. Performances analytiques des deux méthodes de dosage automatisées disponibles en France.

Fournisseur	Roche Diagnostics	Diasorin
Analyseur	Cobas [®] , Module E [®]	Liaison [®] , Liaison XL [®]
Réactifs	Roche Diagnostics S100 kit	Diasorin Liaison S100 kit
Limite de détection ($\mu\text{g/L}$)	0,005	0,02
Limite de linéarité ($\mu\text{g/L}$)	39,0	30,0
Coefficient de variation intra-essai (%)	2,1	6,4
Coefficient de variation inter-essai (%)	2,8	8,5
Seuil de normalité ($\mu\text{g/L}$)	< 0,10	< 0,15

- l'ethnie : Les valeurs de la protéine S100B sont apparues plus élevées chez les sujets sains de race noire par rapport à des sujets caucasiens [8] ; la prise en compte de l'ethnie du sujet peut donc être importante pour l'interprétation des résultats ;
 - une origine extracérébrale de la protéine S100B : la protéine S100B étant synthétisée et libérée en faibles quantités par des tissus extracrâniens (os, tissu adipeux, peau. . .), certaines études cliniques ont suggéré que la protéine S100B pouvait être augmentée dans certaines conditions pathologiques, en particulier des polytraumatismes générant de multiples fractures osseuses [9]. La synthèse des données de la littérature reste controversée sur ce point, notamment sur l'impact de telles sources extracérébrales de la protéine S100B sur sa concentration sanguine ;
 - l'intoxication alcoolique aiguë : il est maintenant acquis qu'une alcoolémie élevée, même de façon très importante (plus de 1 g/L) ne modifie pas la concentration sérique de la protéine S100B [10] ;
 - insuffisance rénale : les données sont encore fragmentaires sur ce point. Néanmoins, il apparaît que l'insuffisance rénale chronique n'élève pas significativement la concentration sérique de la protéine S100B sérique (données personnelles), probablement en raison de sa faible masse moléculaire qui lui permet d'être aisément filtrée par les glomérules rénaux.
- En tout état de cause, même si les éléments exposés ci-dessus étaient de nature à augmenter la concentration sérique mesurée de la protéine S100B, la valeur prédictive négative du biomarqueur dans le cadre de suspicion d'un traumatisme crânien n'en serait pas modifiée (*cf. infra*).

La protéine S100B : un biomarqueur de lésion du tissu cérébral

Jusqu'à aujourd'hui, les avancées en neurobiologie n'ont pas permis d'identifier des biomarqueurs potentiels de lésion cérébrale ; seule la NSE aurait pu être utilisée en pratique clinique, mais les difficultés de son dosage, en particulier sur les échantillons hémolysés (les érythrocytes exprimant fortement cet enzyme) n'ont pas permis son utilisation en routine. La protéine S100B est à ce jour le premier et le seul marqueur pouvant être proposé dans le contexte de l'évaluation biologique des lésions cérébrales. Une augmentation de la concentration de la protéine S100B dans les fluides biologiques peut avoir deux origines :

- une surexpression génique, le plus souvent d'origine tumorale, neurologique (gliome, glioblastome, neurotome. . .) ou extracérébrale (mélanome malin). Dans ce contexte, le dosage de la protéine S100B dans les fluides biologiques a pu être proposé, mais s'avère trop peu infor-

matif (cas des tumeurs cérébrales) ou trop peu sensible (mélanome malin) pour en faire un biomarqueur diagnostique/pronostique d'utilité pratique ;

- une libération de la protéine S100B intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire cérébrale, d'origine lésionnelle traumatique (traumatisme crânien [TC]) ou vasculaire (hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral [AVC]).

Ainsi, hormis le contexte du TCL qui sera largement développé plus loin, la protéine S100B pourrait aussi, sous réserve de confirmation par des études biocliniques plus approfondies, être utilisé pour le diagnostic ou le suivi d'autres situations des lésions du tissu cérébral :

- l'hémorragie sous-arachnoïdienne : l'apport du biomarqueur ne réside pas tant dans le diagnostic de l'évènement hémorragique cérébral que dans sa capacité à détecter précocement le vasospasme cérébral réactionnel, qui survient dans 15 à 40 % des cas quelques jours après l'hémorragie, et en constitue une complication grave. L'apport réel d'un dosage sérique quotidien de la protéine S100B avec hémorragie sous-arachnoïdienne pour mettre en évidence la survenue du vasospasme, lors d'une réaugmentation de la concentration alors que la phase de décroissance est en cours ou que le patient est revenu à des valeurs normales, reste encore à établir définitivement [11], mais certaines équipes de réanimation neurochirurgicale françaises ont déjà adopté ce biomarqueur pour une information complémentaire des patients atteints d'hémorragie intracrânienne [12] ;

- l'accident vasculaire cérébral ischémique : la protéine S100B pourrait constituer un marqueur pertinent de l'AVC ischémique, puisque le processus ischémique conduit à une lyse cellulaire intracérébrale, qui induit la libération de la protéine dans les fluides biologiques. Néanmoins, il faut se souvenir que le relargage dans le sang ne peut intervenir de façon importante que lors de la phase de reperfusion de la zone ischémisée, donc avec un délai de plusieurs heures, retardant d'autant le pic de concentration maximale du biomarqueur dans le sang, qui est observé en 10 à 72 h. La protéine S100B ne peut donc vraisemblablement pas avoir d'intérêt diagnostique dans le contexte de l'AVC (la prise en charge thérapeutique devant être la plus rapide possible, et en tout état de cause dans les 4,5 h suivant l'AVC, pour mise en œuvre d'une thrombolyse). Par contre, la détermination de la concentration sérique de la protéine S100B peut donc contribuer, associée aux données cliniques et neuroradiologiques, à évaluer l'étendue des dommages cérébraux de l'AVC, ainsi que la récupération fonctionnelle du patient [13]. Elle peut également renseigner la capacité de transformation hémorragique de l'atteinte cérébrale ischémique chez les patients bénéficiant d'une thrombolyse, puisque les valeurs plasmatiques les plus élevées sont associées de façon indépendante au risque de complications hémor-

ragiques. Dans ce contexte, le dosage plasmatique de la protéine S100B au décours d'un accident vasculaire ischémique doit donc être proposé très largement, avant tout pour préciser les informations qu'il peut fournir au clinicien pour le monitoring du patient ayant un AVC [14], même si l'apport du biomarqueur n'est pas consensuellement partagé [15] ;

- l'arrêt cardiaque : lors de sa survenue, la défaillance circulatoire qui en découle peut être responsable d'un défaut d'oxygénation cérébrale, et donc de lésions aiguës du SNC. Plusieurs études ont montré que le dosage de la protéine S100B, effectué le plus rapidement après l'étape de réanimation du patient, fournit une information pertinente sur les conséquences neurologiques d'un arrêt cardio-circulatoire. Des valeurs-seuils de la concentration sérique de la protéine S100B ont même été proposées (0,6 à 0,8 $\mu\text{g/L}$), définissant le seuil au-delà duquel des séquelles neurologiques sont majeures et/ou irréversibles, entraînant un pronostic très défavorable de l'évolution clinique du patient [16] ;
- l'inflammation aiguë d'origine infectieuse (méningite bactérienne ou virale, encéphalite virale...) : elle est associée à une augmentation plasmatique significative. Malgré cela, l'utilisation en pratique clinique n'est pas développée, l'aide au diagnostic étant limitée, en raison de signes cliniques/infectieux prédominants [17] ;
- les atteintes lésionnelles chroniques du tissu cérébral : la neurodégénérescence cérébrale peut être associée à une diminution de la libération tissulaire cérébrale de la protéine S100B, par atrophie tissulaire. Quelques rares études, toutes réalisées sur un nombre limité de patients atteints de maladie d'Alzheimer par exemple, ont pu mettre en évidence une diminution significative de la concentration sérique de la protéine S100B par rapport à des sujets sains, mais aucune application pratique n'est envisagée à ce jour [18].

Protéine S100B et traumatisme crânien léger

Les études évaluant l'intérêt de la protéine S100B dans le contexte du TC ont montré que la concentration plasmatique de la protéine S100B est significativement augmentée après un TC sévère (score de Glasgow < 9), dès l'admission des patients à l'hôpital ; l'augmentation de la protéine S100B est un excellent biomarqueur prédictif de décès du patient ou de sa survie avec séquelles majeures irréversibles [19]. Mais l'apport le plus important de la protéine S100B dans les TC est l'aide au diagnostic de TCL [10, 20], pour lequel l'examen clinique et le scanner cérébral peuvent être d'une sensibilité insuffisante.

La grande fréquence des TCL en France (environ 120 000/an) en fait un problème de santé publique. Le

TCL est défini par un score de Glasgow (GCS) supérieur ou égal à 13. Pour les cliniciens-urgentistes, la classification de Masters permet de classer un patient dans l'un des trois groupes suivants, en fonction du risque de complications intracrâniennes pouvant être induites par le TC :

- groupe 1 (risque faible) permettant le retour à domicile du patient sans réalisation de scanner cérébral d'évaluation du TC ;
- groupe 2 (risque modéré), imposant un scanner cérébral dans les 6 h suivant l'évènement traumatique ou une observation/hospitalisation avec réalisation du scanner en fonction de l'évolution de la symptomatologie ;
- groupe 3 (risque élevé), nécessitant la réalisation en urgence du scanner cérébral.

Malgré cette classification, la gestion des patients appartenant au groupe 2 reste hétérogène, et se heurte à des problèmes d'accessibilité au scanner (particulièrement en période de permanence de soins) et de saturation des structures d'accueil des urgences (SAU). Dans ce cadre, un marqueur biologique additionnel permettra d'optimiser plus objectivement les règles de décision de mise en œuvre du scanner cérébral chez ces patients. La présence physiologique de la protéine S100B dans l'ensemble du tissu cérébral en fait un bon marqueur de lésion intracérébrale diffuse, par exemple témoin d'une contusion. Une concentration plasmatique augmentée de la protéine S100B au niveau sanguin dans les premières heures suivant l'accident traumatique permettra donc, dans un service d'accueil des urgences (SAU), un tri des patients souffrant de contusion cérébrale et donc à maintenir en observation médicale ou nécessitant une hospitalisation. Mais surtout, une concentration plasmatique de la protéine S100B restant dans les valeurs physiologiques démontre l'absence de contusion cérébrale, et permet donc d'exclure le diagnostic de traumatisme crânien (« *pas d'augmentation, pas de contusion cérébrale* ») : c'est dans ce contexte que le dosage a tout son intérêt.

La protéine S100B répond bien à la définition d'un marqueur d'urgence puisque la mesure peut être réalisée très rapidement après l'évènement traumatique cérébral mais, compte tenu des données métaboliques de la protéine S100B (*cf. supra*), une attention particulière doit être portée au délai entre l'évènement traumatique et le prélèvement sanguin pour le dosage. Dans le contexte du TCL, le délai maximal de quelques heures (préférentiellement 3 h au maximum) est maintenant assez consensuellement défini [3, 10, 20] ; au-delà, on risque d'effectuer le dosage alors que le pic de libération est déjà dépassé, donc en phase de décroissance de la concentration plasmatique, et ainsi d'avoir un résultat négatif car trop tardif, qui serait interprété comme une absence de traumatisme. Il est donc impératif de réaliser le prélèvement sanguin dans les toutes premières heures suivant l'évènement clinique. Inverse-

Tableau 2. Apport diagnostique de la protéine S100B pour le traumatisme crânien mineur : résultats de l'étude de Biberthaler *et al.* [22].

Nombre de sujets	Scanner cérébral négatif	Scanner cérébral positif	
S100B < 0,10 µg/L	321	1*	VPN : 100 %
S100B > 0,10 µg/L	895	92	VPP : 11 %
	Spécificité : 32 %	Sensibilité : 99 %	

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive. *Après réexamen du scanner cérébral de ce sujet, les auteurs affirment que les images radiologiques ne paraissaient pas suffisantes pour affirmer le TCM.

ment, et à la différence d'autres marqueurs et contextes biocliniques (tels que la troponine dans la suspicion de syndrome coronarien aigu), un deuxième dosage à distance du premier n'est pas informatif et ne doit donc pas être conseillé.

La première étude suggérant l'intérêt potentiel de la protéine S100B dans le TCL remonte à 1995 [21]. Depuis, de nombreuses études et une méta-analyse publiée en 2010 [10] ont démontré l'intérêt d'un dosage précoce de la protéine S100B sérique pour compléter le bilan d'investigation d'un TC et réduire le nombre de scanners à réaliser dans cette indication. En fait, les résultats de l'étude clinique *princeps* de Biberthaler publiée en 2006 [22] ont été intégralement validés par les différentes études ultérieures, françaises [23-25] ou étrangères [10, 26]. L'étude allemande de Biberthaler a été réalisée sur 1 309 sujets : 93 pour lesquels le diagnostic de traumatisme crânien mineur a été porté au vu des résultats du scanner cérébral, et 1 216 pour lesquels le diagnostic a finalement été exclu (scanner cérébral négatif). Le *tableau 2* indique la répartition des patients selon la valeur de la concentration plasmatique de la protéine S100B lors de la prise en charge médicale : en considérant le scanner cérébral examen complémentaire de référence pour le diagnostic de TC, les auteurs concluent à la capacité quasi absolue de la concentration plasmatique de la protéine S100B à exclure le diagnostic de TC, en faisant un excellent marqueur de tri négatif (valeur prédictive négative - VPN : 100 %). Ainsi, une concentration plasmatique augmentée de la protéine S100B dans les premières heures suivant l'accident traumatique permettrait donc, dans un SAU, un tri des patients pouvant souffrir d'une contusion cérébrale et donc à maintenir en observation médicale ou nécessitant une hospitalisation. À l'inverse, une concentration plasmatique de la protéine S100B restant dans les valeurs usuelles signe l'absence de contusion cérébrale, et permet donc d'exclure le diagnostic de traumatisme crânien.

Les résultats de Biberthaler *et al.* [22] ont été confirmés ces dernières années par trois autres études réalisées en France, par les centres hospitaliers de Clermont-Ferrand et Marseille [23, 24] et Bordeaux [25], et par une étude multicentrique dont les résultats sont en cours de publication, mais partiellement dévoilés et en totale cohérence avec

Tableau 3. Résultats des statistiques *poolées* des 12 études examinées dans la méta-analyse publiée par Uden *et al.* [10], sur la sensibilité et la spécificité du dosage de la protéine S100B, et sur le nombre de scanners cérébraux évitables.

		Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	97	91-99
Spécificité	40	30-51
Likelihood ratio négatif (1 - sensibilité)/spécificité	0,08	0,025-0,25
Likelihood ratio positif sensibilité/(1 - spécificité)	1,6	1,3-1,9
Réduction théorique du nombre de scanners	32 %	

les études précédentes [27]. L'ensemble de ces études, en grande partie reprises dans la méta-analyse de Uden et Romner [10], positionnent clairement la protéine S100B comme un marqueur biologique pertinent pour exclure le diagnostic de lésion cérébrale liée au TCL (*tableau 3*), en le comparant aux résultats du scanner cérébral, mais surtout en confirmant la possibilité de réduire le nombre de scanners cérébraux qui pourraient être réalisés dans ce contexte, d'environ 30 %. On sait que l'imagerie est coûteuse (environ 8 fois plus chère que le dosage biologique de la protéine S100B), qu'elle expose les sujets à une irradiation potentiellement néfaste pour l'organisme, et qu'elle n'est pas toujours réalisable 24h/24 et 7j/7. À la lumière de ces données, et à la faveur d'une nouvelle étude clinique [20], l'équipe de Uden a proposé en 2012 un arbre décisionnel de prise en charge d'un TCL, incluant le dosage de la protéine S100B : ce protocole décisionnel (*figure 2*) constitue une recommandation (*guideline*) du comité scandinave de neurotraumatologie. Le dosage sanguin du biomarqueur est positionné en amont de la réalisation du scanner cérébral : un résultat inférieur au seuil de normalité (0,10 µg/L dans cette étude) permet de ne pas réaliser le scanner cérébral, et concrétise donc le gain médical, économique et organisationnel de la possibilité de substituer l'examen d'imagerie par l'examen biologique, annoncé étant de 32 % selon la méta-analyse de Uden (*tableau 3*) [10].

En complément de l'information d'exclusion (ou non) de contusion cérébrale, un autre apport du dosage plasmatique

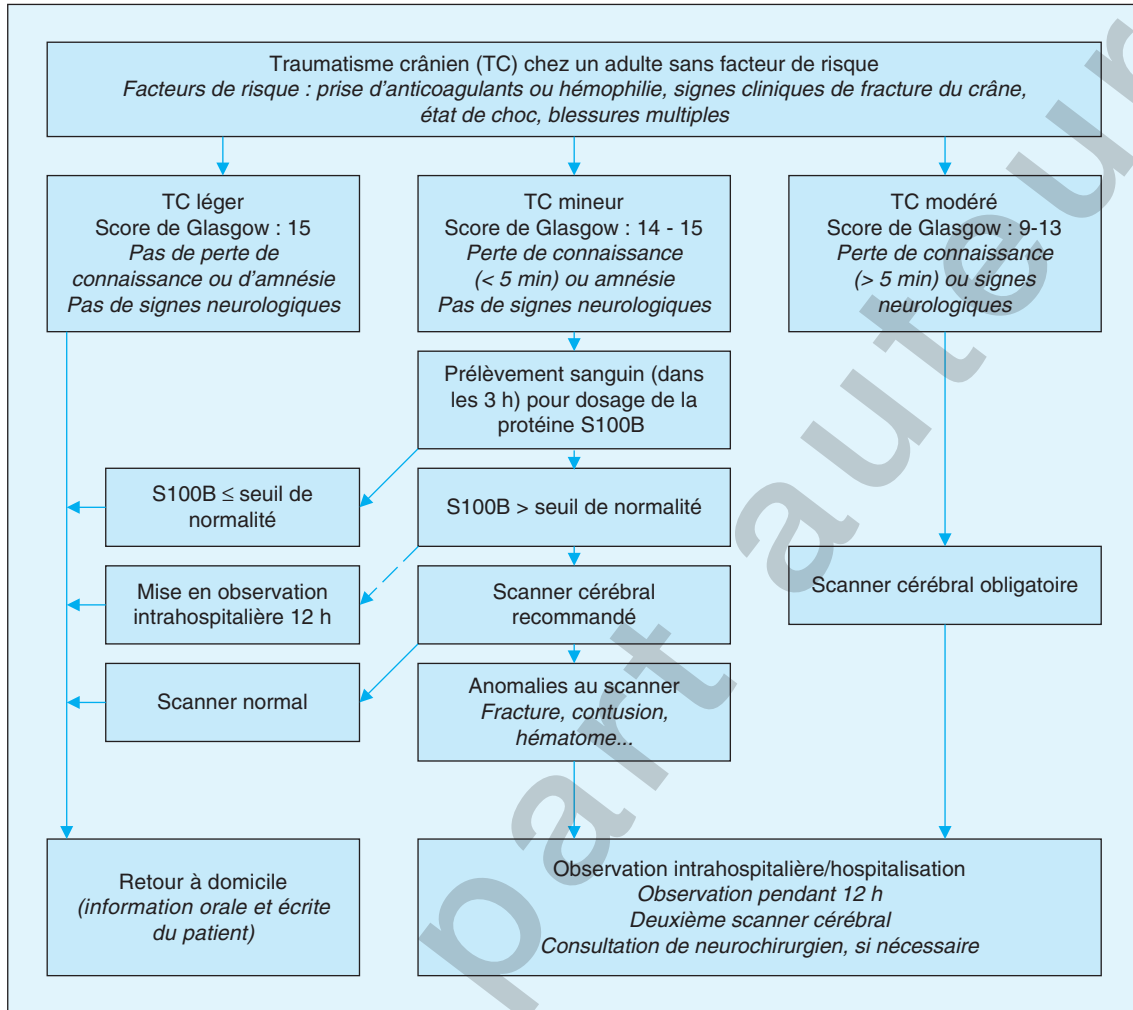


Figure 2. Recommandations du comité scandinave de neurotraumatologie pour la prise en charge des traumatismes crâniens, incluant le dosage de la protéine S100B (d'après Calcagnile *et al.* [3]).

de la protéine S100B semble être sa capacité à prédire les séquelles d'un TC et les conséquences médicales, voire sociales, de la contusion cérébrale. Certaines études ont en effet mis en évidence un lien entre les concentrations de la protéine S100B au décours d'un TC et l'issue clinique du patient [28-30]. Bien sûr, l'apport pronostique du biomarqueur apparaît très important pour le neurologue dans la prise en charge des TC, même mineurs ou modérés, et ces premières études méritent d'être confirmées sur de plus larges cohortes.

Conclusion

L'apport de la biologie à l'évaluation des pathologies cérébrales aiguës devient aujourd'hui une réalité par la mise à

disposition des biologistes du dosage de la protéine S100B. Ce biomarqueur répond à beaucoup des critères indispensables pour son utilisation en pratique clinique : sensibilité, sélectivité, temps d'analyse et automatisation du dosage adaptés à l'urgence, mise en œuvre sur échantillon sanguin d'abord aisé, coût et difficulté de réalisation inférieurs à ceux d'un acte d'imagerie. La protéine S100B est le premier d'une nouvelle génération de biomarqueurs de souffrance cérébrale, qui devrait s'agrandir dans les prochaines années, à la faveur de la mise au point analytique du dosage et de la validation de l'intérêt bioclinique de la détermination des concentrations systémiques d'autres molécules également prometteuses dans ce domaine.

Liens d'intérêts : J.-L. Beaudoux est ponctuellement expert-consultant pour la société Roche Diagnostics. Essais cliniques : STIC, S100.

Références

1. Beaudoux JL. Physiologie de la protéine S100B : intérêt de son dosage en biologie clinique. *Immunoanal Biol Spéc* 2002 ; 17 : 280-6.
2. Beaudoux JL. La protéine S 100B : premier marqueur biologique pour le diagnostic du traumatisme crânien mineur ou modéré. *Ann Pharm Fr* 2009 ; 3 : 187-94.
3. Astrand R, Undén J, Romner B. Clinical use of the calcium-binding S100B protein. *Methods Mol Biol* 2013 ; 963 : 373-84.
4. Astrand R, Romner B, Lanke J, Unden J. Reference values for venous and capillary S100B in children. *Clin Chim Acta* 2011 ; 412 : 2190-3.
5. Beaudoux JL, Léger P, Dequen L, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S100 β protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 989-90.
6. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S100B concentration in healthy adults is age and sex independent. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1056-8.
7. Bouvier D, Castellani C, Fournier M, Dauphin JB, Ughetto S, Breton M, et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clin Biochem* 2011 ; 44 : 927-9.
8. Ben Abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudoux JL. Reference values for serum S100B protein depend on the race of individuals. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 836-7.
9. Unden J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma* 2005 ; 58 : 59-61.
10. Unden J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults ? : an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil* 2010 ; 25 : 228-40.
11. Amiri M, Astrand R, Romner B. Can S100B predict cerebral vasospasms in patients suffering from subarachnoid hemorrhage ? *Frontiers Neurol* 2013 ; 4 : 65.
12. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudoux JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 658-66.
13. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia : a systematic review. *Neurocrit Care* 2008 ; 8 : 301-7.
14. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke* 2007 ; 38 : 2491-5.
15. González-García S, González-Quevedo A, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Fernández-Carriera R, Arteché-Prior M, et al. Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke. *J R Coll Physicians Edinb* 2012 ; 42 : 199-204.
16. Ziani S, Bertho N, Atlan G, Fievet ML, Ecollan P, Beaudoux JL. Prognostic value of S-100B protein plasma measurement after cardiac arrest. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010 ; 68 : 33-8.
17. Undén J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis* 2004 ; 36 : 10-3.
18. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation* 2010 ; 7 : 6.
19. Vos PE, Lamers KJ, Hendricks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004 ; 62 : 1303-10.
20. Calcagnile O, Unden L, Unden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med* 2012 ; 12 : 13.
21. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury : a biochemical serum marker with prognostic value ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59 : 103-4.
22. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury : a prospective multicenter study. *Shock* 2006 ; 25 : 446-53.
23. Bouvier D, Fournier M, Dauphin JB, Amat F, Ughetto S, Labbé A, et al. Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin Chem* 2012 ; 58 : 1116-22.
24. Bouvier D, Odouze C, Ben Haim D, Moustafa F, Legrand A, Alazia M, et al. Interest of S100B protein blood level determination for the management of patients with minor head trauma. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009 ; 67 : 425-31.
25. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Conrand B, Salmi LR, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 2012 ; 59 : 209-18.
26. Cervellin G, Benatti M, Carbucicchio A, Mattei L, Cerasti D, Aloe R, et al. Serum levels of protein S100B predict intracranial lesions in mild head injury. *Clin Biochem* 2012 ; 45 : 408-11.
27. Beaudoux JL, and the investigators of STIC-S100 French Study. La protéine S100B : biomarqueur pertinent de diagnostic des lésions cérébrales après traumatisme crânien mineur : l'étude STIC-S100. 5^e congrès de la Société française de médecine d'urgence, Paris, 8-10 juin 2011.
28. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007 ; 6 : 121-38.
29. Towned W, Ingebrigtsen T. Head injury outcome prediction : a role for protein S-100B ? *Injury* 2006 ; 37 : 1098-108.
30. Stroick M, Fatar M, Radoschke-Schumm A, Fabbender K, Bertsch T, Hennerici MG. Protein S-100B – A prognostic marker of cerebral damage. *Current Med Chem* 2006 ; 13 : 3053-60.