

Un nouveau Biomarqueur dans les Traumatismes crâniens légers : la Protéine S100 β

A new biomarker in the mild traumatic brain injury: S100 β Protein

Pr Raaf Nabil¹, Pr Boucenna Hamza²

1 Laboratoire de Biologie Médicale, établissement hospitalier Ain Taya, Alger

2 Service de Pédiatrie CHU Beni-Messous

Pr Raaf Nabil : nraaf@yahoo.fr

Résumé :

Les recommandations internationales concernant la prise en charge des patients traumatisés crâniens légers ont été éditées en 2012, complétées par des recommandations sur la bonne utilisation du biomarqueur S100 β deux ans plus tard. Grâce à son excellente valeur prédictive négative, la protéine S100 β utilisée à travers des règles strictes de prescription a été définie comme une alternative solide à la tomodensitométrie.

Cependant, plusieurs questions restent en suspens concernant le délai maximum de réalisation du prélèvement par rapport à l'heure du traumatisme, l'impact médico-économique, les variations en rapport avec l'âge du patient, l'impact des agents anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et l'utilité du dosage sérique de cette protéine dans d'autres cadres nosologiques.

Mots clés : Traumatismes crâniens légers, Biomarqueur, Protéine S100 β .

Abstract: The international guidelines concerning the management of mild traumatic brain injury patients were published in 2012, supplemented by recommendations on the proper use of the biomarker S100 β two years later. Thanks to its excellent negative predictive value, the S100 β protein used through strict prescription rules has been defined as a solid alternative to computed tomography.

However, several questions remain unanswered concerning the maximum time for taking the sample in relation to the time of the trauma, the medico-economic impact, the variations in relation to the patient's age, the impact of anticoagulant and the usefulness of the serum assay of this protein in other nosological settings.

Key words: mild traumatic brain injury, Biomarker, S100 β Protein.

I. Introduction :

Les pathologies cérébrales aiguës (traumatisme crânien, commotion cérébrale du sportif, hémorragie sous arachnoïdienne...) sont des motifs fréquents de consultation dans un service d'accueil des urgences adultes et pédiatriques.

Ces dernières années, plusieurs biomarqueurs cérébraux ont démontré leur intérêt pour l'évaluation de dommages lésionnels cérébraux. La protéine S100B est aujourd'hui à la disposition des biologistes et des cliniciens pour la prise en charge du traumatisme crânien léger et le suivi de l'hémorragie sous arachnoïdienne.

L'évaluation de la gravité du traumatisme crânien se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques qui vont éventuellement conduire à la réalisation d'un scanner cérébral en contraste spontané. De nombreux essais ont été menés pour tenter d'identifier un marqueur biologique

représentant une aide décisionnelle supplémentaire dans ce contexte.

Les différents candidats se sont révélés peu spécifiques ou peu sensibles du tissu cérébral lésé.

Le cadre nosologique des traumatismes crâniens légers (TCL) est défini par un traumatisme direct au niveau de la boîte crânienne avec un score de Glasgow à 14 ou 15 et l'existence de signes associés (convulsions post-traumatiques, déficit neurologique focal, prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants, troubles de l'hémostase connus, perte de connaissance suspectée ou avérée, âge supérieur à 65 ans, vomissements supérieurs à deux). En l'absence de ces signes et pour un score de Glasgow à 15, on parle de TC minime. Pour un score inférieur à 14, on parle de TC modéré (9 à 13) ou sévère (< 9) [1]. Des recommandations sur la bonne utilisation du biomarqueur S100 β sont venues les compléter deux ans plus tard [1]. Grâce à son excellente valeur prédictive négative, la

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales
 protéine S100 β utilisée à travers des règles strictes de prescription a été définie comme une alternative solide à la tomodensitométrie (TDM) et permet, dans le cadre strict des TCL, de diminuer d'un tiers le nombre des patients exposés aux radiations ionisantes. Ce biomarqueur sanguin, complémentaire aux informations fournies par l'imagerie médicale, présente des avantages médico-économiques et organisationnels particulièrement intéressants. Mais certains auteurs proposent pour maximiser la spécificité et la sensibilité pour les TCL d'incorporer trois Biomarqueurs : protéine acide fibrillaire gliale (PAFG), S100 et l'énolase spécifique des neurones (NSE) Parmi ces trois sans qu'aucun d'eux n'ai démontré une sensibilité ou une spécificité supérieure par rapport aux deux autres 2 Mozaffari. Ce plaidoyer est également soutenu par l'équipe de Seidenfaden dont le but était d'étudier la précision diagnostique des premières mesures préhospitalières du S100B et du PAFG pour exclure les lésions intracrâniennes chez les patients adultes atteints de lésions cérébrales traumatiques légères [3].

Cet Article qui constitue une mise au point sur cette nouvelle protéine a pour objectif de la faire connaître auprès du clinicien et du Biologiste car douée d'un réel potentiel diagnostique et de prise en charge des TCL.

II. Aspects Biochimiques et moléculaires : structure (figure 1), rôle et cinétique :

S100 est une famille d'holoprotéines dimériques, de 21kDa de poids moléculaire avec une haute capacité de fixation de calcium [4]. Ce sont des protéines astrogliales identifiées par B.W. Moore en 1965 au niveau du cerveau de mammifères, et

leur nom leur vient de leur solubilité à 100% dans le sulfate d'ammonium [4, 5]. Il s'agit de protéines homo- ou hétérodimériques, présentant deux sous unités α et β . Le dimère $\beta\beta$ (100B) est présent en grande quantité dans les cellules gliales, les cellules de Schwann, les mélanocytes, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées [4]. La famille des protéines S100 comprend 22 membres exprimés chez les vertébrés uniquement dont trois protéines (S100A8, S100A9 et S100A12) sont les plus exprimées (chez les cellules d'origine myéloïde telles que les neutrophiles et monocytes).

Les protéines S100 se sont révélées interagir avec plusieurs protéines effectrices dans les cellules régulant ainsi un groupe de fonctions cellulaires diverses dont l'inhibition des protéines de phosphorylation, la croissance et la différenciation cellulaire, la dynamique et la morphologie des constituants du cytosquelette et l'homéostasie du Ca^{2+} [4,5]. L'évidence croissante indique qu'aujourd'hui, ces protéines une fois libérées dans l'espace extracellulaire, exercent des fonctions proches des cytokines et montrent des activités régulatrices sur les cellules inflammatoires, les neurones, les astrocytes, les microglies, les cellules endothéliales et épithéliales [5].

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 S-100 sont localisés sur le chromosome 1 (région 1q21). Cette localisation explique l'hyper-expression du gène de la protéine S-100B au cours de la trisomie 21 [6].

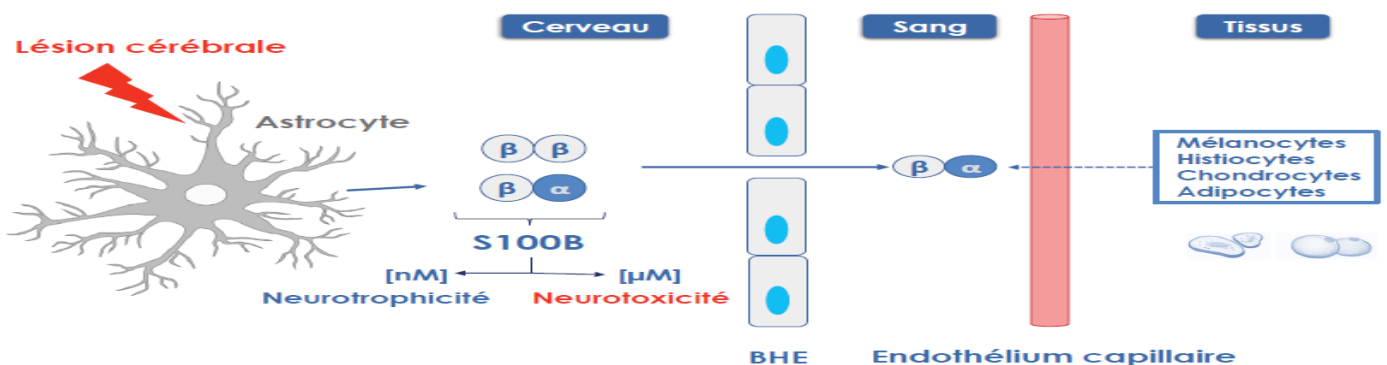


Figure. 1 Présentation de la Protéine S100 β

À l'état physiologique, 95 % du capital protéique est retrouvé au niveau du tissu cérébral (cellules gliales et cellules de la gaine de Schwann), mais aussi à des taux 30 à 100 fois inférieurs dans d'autres cellules non neurologiques (histiocytes, adipocytes, mélanocytes). Les 5% restant sont présents au niveau extracellulaire (concentrations de 0,1 à 0,2 µg/l).

Après l'apoptose cellulaire, la protéine S100β est libérée dans le liquide céphalorachidien (LCR), puis passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour ensuite atteindre le milieu circulant à des concentrations dix fois inférieures au LCR. Sa demi-vie est courte (30 à 90 minutes), et son élimination est rénale [4].

Après passage de la BHE, elle est retrouvée au niveau sanguin à des concentrations plasmatiques environ 10 fois plus faibles et comprises entre 0,02 et 0,15 µg/L [7]. Lorsque la BHE est altérée, le passage de la protéine S100B apparaît plus important : cette protéine pourrait donc être utilisée comme marqueur potentiel de lésion de la BHE.

La protéine S100B n'est pas totalement spécifique du tissu nerveux. Sa synthèse est également retrouvée dans les histiocytes, les adipocytes, les chondrocytes ou encore les mélanocytes (Figure 1). Elle reste néanmoins marginale puisque les taux sont 30 à 100 fois moindres que dans le tissu cérébral [8]. De plus, d'après de récents travaux, ces sources extra-cérébrales n'affecteraient pas les concentrations sériques de S100B [9], sauf en cas de libération pathologique excessive. Au niveau sanguin, sa demi-vie est estimée entre 30 et 100 minutes selon des études expérimentales de modélisation [10-12]. Compte tenu de sa faible masse moléculaire, l'élimination de la protéine S100B est essentiellement rénale [13].

III. Aspects pré analytiques et analytiques :

Le dosage sanguin de la protéine S100B est à réaliser sur sérum si l'on se réfère aux recommandations des fournisseurs. Les autres milieux biologiques (LCS, plasma, urines, salive) nécessitent une validation analytique de la

méthode et l'établissement de valeurs de référence par le laboratoire.

L'évaluation de l'effet matrice (plasma héparinate versus sérum) a récemment identifié une surestimation significative ($\approx 20\%$) des concentrations plasmatiques par rapport à la matrice sérique [14].

Enfin, les matrices à proscrire sont les tubes avec chélateur de calcium (EDTA, citrate) ; compte tenu de l'affinité étroite de la protéine S100B pour le calcium cytosolique [15].

Concernant le dosage après prélèvement capillaire, les résultats obtenus par Astrand et al. Etablissent des valeurs significativement plus élevées par rapport à un prélèvement veineux au pli du coude [16]. Ce qui sera à retenir dans l'établissement de valeurs de référence si des mesures de la S100B se développaient en POCT. Le dosage de la protéine S100B n'est pas impacté par l'hémolyse [17].

Après centrifugation et décantation, l'échantillon sérique est stable 8 h à température ambiante, 48 h à + 4 °C et plusieurs mois après conservation à - 20 °C ou - 80 °C [18].

Par ailleurs une étude récente de Janigro Suggère dans ses premiers résultats que la mesure de la S100B salivaire pourrait représenter une alternative à la S100B sérique dans le diagnostic du TCC. Des dosages plus importants et de confirmation sont nécessaires pour définir la cinétique des biomarqueurs salivaires en relation avec la gravité des TCL et les rôles possibles du sexe, de l'origine ethnique et de l'âge dans l'influence des niveaux salivaires de S100B [19].

Deux autres auteurs ont évalué l'impact d'un traitement par héparine sur le dosage du biomarqueur [20-21]. Ainsi, Wang et al. Démontrent que les valeurs de S100B sont 1,74 fois plus élevées 15 minutes après l'injection intraveineuse d'HNF (héparine non fractionnée) et 1,44 fois plus élevées 3 heures après l'injection sous-cutanée d'HBPM (héparine de bas poids moléculaire) [21]. Cette interférence positive médicamenteuse devra être prise en compte dans la discussion clinico-biologique.

Une étude danoise sur la cinétique et l'emploi du traitement antiplaquettaire a rendu les conclusions suivantes : Les concentrations de S100B semblent déjà diminuer dans les premières heures du traumatisme crânien et atteindre potentiellement un pic plus tôt que prévu d'après des études antérieures sur les changements temporels dans le TBI humain. D'autres études sont nécessaires pour étudier les modifications temporelles ultra-précoces dans les sous-groupes de patients âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement antiplaquettaire/coagulant. [22].

IV. Intérêts de la protéine S100B en pratique clinique

L'interprétation d'un résultat de dosage de la protéine S100B sérique nécessite la prise en compte de plusieurs données.

IV.1 L'âge, le sexe et l'ethnie du patient

Aucune variation de concentration n'existe en fonction du sexe.

Les valeurs retrouvées dans une population adulte saine ne diffèrent pas sensiblement en fonction de l'âge [23]. Chez l'enfant [24-29]. Les valeurs de référence sont élevées au début de la vie tandis qu'elles diminuent progressivement entre 0 et 2 ans pour se rapprocher des valeurs usuelles retrouvées chez l'adulte [25]. Chez le sujet âgé (plus de 65 ans), les concentrations de la protéine S100B sont physiologiquement plus élevées que chez l'adulte, compte tenu de l'hyperréactivité astrocytaire liée à l'âge et de l'augmentation de la perméabilité de la BHE [30-31].

Concernant l'ethnie du patient, les taux sériques sont plus élevés chez les sujets sains afro-américains que chez les sujets caucasiens. Cette différence peut être expliquée par l'influence de la pigmentation cutanée et la co-libération de mélanine et de S100B [32].

IV.2 L'insuffisance rénale

Les données sont encore insuffisantes et très peu documentées, mais il semblerait que l'insuffisance rénale chronique n'élève pas significativement la

concentration sérique de la protéine S100B, probablement en raison de sa faible masse moléculaire qui lui permet d'être aisément filtrée par les glomérules rénaux.

Le dosage aujourd'hui de certaines protéines de la famille S100 répondant à beaucoup de critères indispensables pour l'utilisation en pratique clinique (sensibilité, sélectivité.), fait d'eux des biomarqueurs biologiques intéressants pour le diagnostic et/ou le pronostic de certaines pathologies [33-37].

Ainsi, une souffrance cérébrale aiguë conduit à une libération de la protéine S100B puis à une augmentation rapide de son taux sanguin (entre 30 à 90 minutes).

Le dosage doit donc être réalisé rapidement après l'événement traumatique cérébral (dans un délai n'excédant pas les 3h) pour une sensibilité optimale.

Le dosage de la protéine S100 β est réalisé par ECLIA (électro chimiluminescence/liaison streptavidine biotine).

Les valeurs usuelles retrouvées au sein d'une population adulte caucasienne saine sont inférieures à 0,10 $\mu\text{g/L}$ pour Roche Diagnostics® et à 0,15 $\mu\text{g/L}$ pour DiaSorin® [38]. Ces valeurs constituent donc le seuil (cut-off) de physiologie au-delà duquel la valeur obtenue peut révéler une atteinte lésionnelle tissulaire. Chez l'enfant, les valeurs sanguines varient lors des premières années de la vie, avant d'atteindre celles de l'âge adulte. Il convient de noter que les résultats des deux immuno-dosages ne sont pas transposables puisque la méthode Diasorin® fournit des valeurs plus élevées que la méthode Roche Diagnostics®.

Comme d'autres paramètres biologiques, le suivi d'un patient doit donc s'effectuer avec le kit d'une même société car les résultats ne sont pas interchangeables (tableau 1).

Les valeurs fréquentes sont de 0,02 à 0,10 $\mu\text{g/L}$, sans différence sensible en fonction de l'âge ou du sexe [39].

L'élimination de la protéine S-100B est rénale, ce qui a permis de proposer par certains auteurs le suivi d'atteintes neurologiques par le dosage urinaire régulier de la protéine S-100B,

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales particulièrement chez le nouveau-né [40]. Dans le liquide céphalo-rachidien, de 1 à 2 µg/l. [41].

Tableau 1 : valeurs de référence de la concentration sérique de la Protéine S100B selon l'âge et la technique (38)

Âge	Technologie DiaSorin	Technologie Roche Diagnostics
0 à 9 mois	1,18 µg/L	0,35 µg/L
10 à 24 mois	0,54 µg/L	0,23 µg/L
2 ans à 18 ans	0,32 µg/L	0,18 µg/L
Adulte	< 0,15 µg/L	< 0,10 µg/L

Des taux élevés dans le sérum proviennent de deux mécanismes : soit on observe une surexpression de la synthèse de la protéine comme c'est le cas pour certaines pathologies (mélanome maladie de Creutzfeldt-Jakob [42] ou certains phototypes cutanés (peau noire) ; soit des taux plasmatiques élevés proviennent d'une libération dans le secteur extracellulaire de la protéine S100β par destruction massive des cellules hôtes.

Ce second mécanisme est la base du raisonnement pour les TCL. En effet, l'objectif des examens paracliniques lors des TCL est de détecter les lésions neurologiques hémorragiques : 9 % de lésions cérébrales, dont 1 % de recours à la chirurgie [43]. La protéine S100β est donc un reflet de la destruction cellulaire ; et ainsi, le taux sérique va augmenter en quelques minutes et devenir maximal en quelques heures. Si le processus de destruction cellulaire s'arrête, elle se normalisera rapidement. La TDM cérébrale reste l'examen de référence pour les TCL avec certains critères : convulsion post-traumatique, déficit neurologique focal, traitement par anticoagulants ou antiagrégants, troubles de l'hémostase connus, perte de connaissance suspectée ou avérée, âge supérieur à 65 ans, vomissements [44]. Cet examen dans ce cadre précis garde une bonne sensibilité (proche des 100 %), mais une spécificité moyenne de 80 % [45]. Néanmoins, il existe à ce jour trois études chez l'adulte [45–47], ayant inclus plus de 2 500 patients, qui démontrent que la sensibilité de la protéine S100β pour éliminer une complication hémorragique est

proche de 100 % avec une valeur prédictive négative proche de 100 % également pour un seuil plasmatique de 0,1 µg/l. De plus, les recommandations scandinaves [48] incluent l'utilisation de la protéine S100β dans l'algorithme décisionnel pour les patients présentant un score de Glasgow de 14 et 15 avec un délai entre le traumatisme et le dosage inférieur à six heures. Ce délai peut être ramené à trois heures selon certains travaux [47–49] et par crainte qu'un résultat négatif, car trop tardif, soit interprété comme une absence de lésions cérébrales. Donc, l'utilisation de ce biomarqueur validé par les sociétés savantes en 2014 est utile, car il permet de diminuer le nombre de TDM cérébrale.

IV.3 Intérêts cliniques de la protéine S100β : (figure 2)

Depuis 2013, les pays scandinaves ont intégré la S100β dans leurs recommandations de prise en charge des TCL [50].

En France, un algorithme chez l'adulte Figure 2 a été proposé par des experts et biologistes [1].

Aujourd'hui, la prise en charge des TCL repose sur les données anamnestiques et cliniques permettant d'établir le risque de lésions intracrâniennes, conduisant ainsi à la réalisation (ou non) d'une tomodensitométrie cérébrale (TDMc), considérée comme l'examen de référence.

Pourtant, dans plus de 90 % des cas, cet examen ne montre pas de lésions [1].

Sensibilisés aux problèmes liés aux coûts, au temps d'attente dans les services d'urgences et aux risques potentiels liés à l'exposition aux radiations, des médecins urgentistes et biologistes se sont intéressés au dosage sérique de la protéine S100β pour une meilleure prise en charge des patients.

De nombreuses études réalisées, ont validé la pertinence du dosage de la protéine S100B pour exclure la présence de lésions intracrâniennes chez un adulte présentant un TCL lorsque le taux sérique est < 0,1 µg/L [33-37] avec une sensibilité de 98,8-100 % et une VPN de 99,1-100 %. Certaines considérations sont à prendre en compte

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales
 lors de l'interprétation des résultats du dosage
 :[48]. Tels que les personnes à la peau noire, les
 personnes atteintes de polytraumatismes générant
 des fractures osseuses multiples (origine extra-
 cérébrale) et les enfants (Voir chapitre pédiatrie),
 par contre le Sexe et l'Insuffisance rénale sont sans
 influence.

En pratique :

- En présence d'un TCL datant de moins de 3 heures, le dosage de S100β peut être réalisé.

- Le dosage est fiable et pertinent pour exclure la présence de lésions cérébrales chez l'adulte en-deçà de 0,1 µg/L.
- En routine, le dosage de S100β permet d'autoriser le retour à domicile du patient avec les consignes de surveillance habituelles et ce sans avoir recours à la TDM.

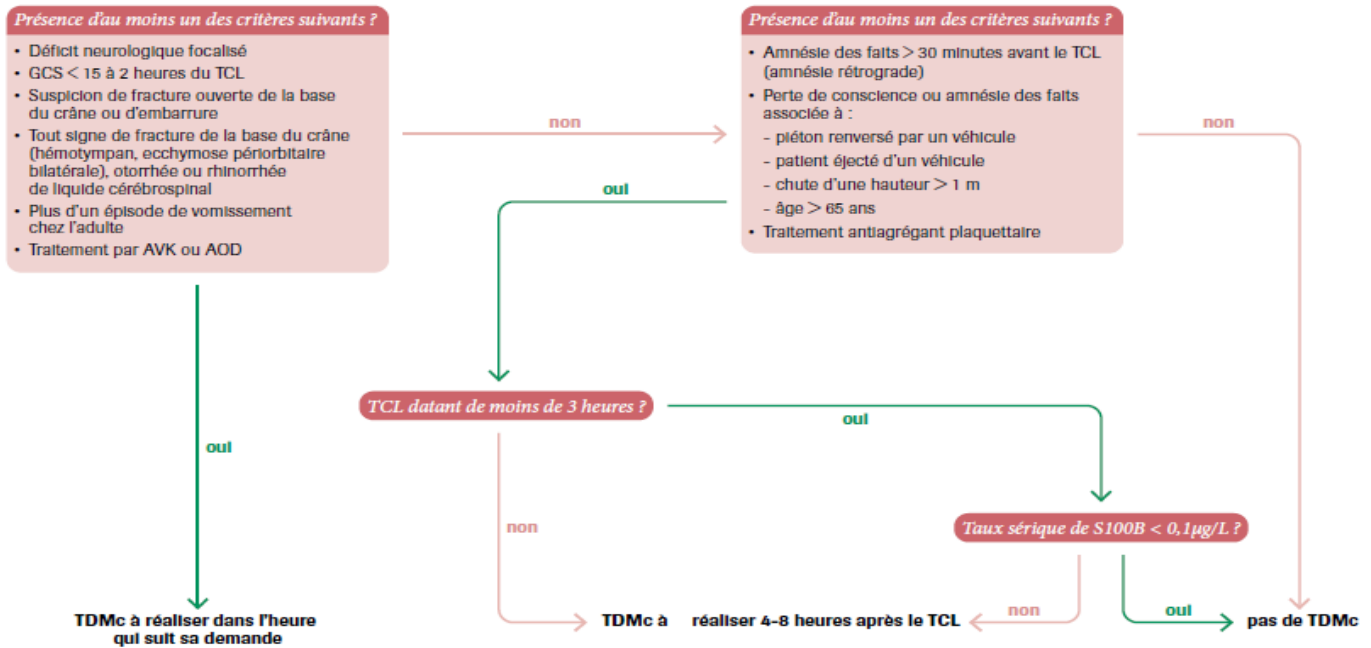


Figure. 2 Proposition d'utilisation de la protéine S100β et de son intégration en clinique selon Jhelé et al [18].

Évaluation de la gravité et du pronostic :

Le dosage sérique de la protéine S100β chez les patients traumatisés modérés à sévères peut également être utile à l'évaluation pronostique. Les taux sériques de la protéine ont été associés à la sévérité clinique, à la sévérité radiologique et à une évolution défavorable [51-52]. Pendant longtemps, il n'a pu être établi de valeur seuil prédictive de mortalité ; mais en 2016, Kellerman et al. [53] ont établi ce seuil : ils retrouvent une mortalité de 100 % pour un taux supérieur à 0,7 µg/l. Le pronostic fonctionnel est déterminé quant à lui par la survenue et l'étendue de lésions secondaires et des modifications de la pression intracrânienne. Des taux élevés de protéine S100β seraient prédictifs

de la survenue de ces lésions [54]. La surveillance au cours du temps est également intéressante pour la valeur pronostique.

Ainsi, la persistance de taux élevés à la 36e heure ainsi qu'un deuxième pic à distance est de mauvais pronostic [55]. Cette cinétique permettrait également d'évaluer l'efficacité du traitement neurochirurgical [56]. Cependant, il faut nuancer la place de ce dosage dans l'évaluation pronostique par le simple fait, non négligeable, que la protéine S100β n'est pas un marqueur spécifique du système nerveux central. Ainsi, les patients polytraumatisés peuvent présenter des élévations sériques de la protéine, bien que les concentrations reviennent à la normale dans les six heures suivant

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales
un traumatisme. Par conséquent, un dosage précoce de cette protéine doit être évité chez les patients présentant des lésions extra crâniennes associées à un TC [57-58].

IV.4 En Pédiatrie

Se fondant sur l'étude de Kuppermann et al. [59] sur l'analyse de 42412 TCL de moins de 18 ans, la SFMU a édité un chapitre spécifique à la pédiatrie dans ces recommandations de 2012 [60]. Deux algorithmes de prises en charge en fonction de l'âge (plus de deux ans et moins de deux ans) sont définis. Ils permettent au praticien de stratifier le risque de survenue de lésions intracrâniennes, et, à partir de là, les modalités de réalisation d'une TDM cérébrale. L'enjeu dans ce cadre est de diminuer le nombre de TDM puisque chez l'enfant, de nombreuses études font le lien entre exposition radiologique et survenue de tumeurs [61-62].

Depuis 2014, les nouvelles publications portent essentiellement sur l'intérêt pronostique du biomarqueur. Son dosage chez l'enfant détermine précocement un mauvais pronostic fonctionnel [63].

Le TCL est également un motif de consultations fréquent dans les services d'urgences pédiatriques, représentant 5 à 8 % des admissions [64]. La TDMc est actuellement intracrâniennes. Cependant, plusieurs études ont démontré les potentielles conséquences oncologiques négatives des irradiations du scanner chez l'enfant [65-67]. En effet, une dose cumulative de 50 mGy triplerait le risque de développer une leucémie. A partir de 60 mGy le risque de développer une tumeur cérébrale serait également multiplié par 3 [65]. De plus, une récente étude australienne incluant 11 millions d'enfants (dont 680 000 ayant reçu un scanner) a identifié une élévation de 24 % (risque relatif de 2,44) du risque de développer un cancer, pouvant atteindre 35 % (risque relatif de 3,24) chez les enfants âgés de 1 à 4 ans [66]. L'hospitalisation avec surveillance clinique peut être proposée comme une alternative intéressante

au scanner mais le cout de cette stratégie limite sa réalisation. En pratique, la plupart des scanners ou des hospitalisations avec surveillance clinique pourraient être évitées car 93 % des enfants pris en charge pour TCL ne présentent pas de lésion cérébrale [67]. C'est dans ce contexte qu'un algorithme décisionnel clinique a été proposé en 2009 par le PECARN (*Pediatric Emergency Care Applied Research Network*) dans la cohorte de Kuppermann *et al.* [68]. Le but était d'identifier les enfants à très bas risque de lésion cérébrale pour qui le scanner n'était pas nécessaire. Les recommandations publiées par la Société Française de Pédiatrie ont directement été inspirées par l'algorithme PECARN [69-70]. Malgré la validation de ces critères décisionnels cliniques, la prise en charge du TCL de l'enfant reste associée à un nombre excessif de scanners ou d'hospitalisations pour surveillance.

Alors que l'intérêt du dosage de la protéine S100B est démontré chez l'adulte pour réduire significativement le nombre de TDMc, le rôle de la protéine S100B est encore à l'étude chez l'enfant. A ce jour, les recommandations pédiatriques scandinaves n'incluent pas le dosage de la protéine S100B et insistent sur le besoin d'harmoniser l'interprétation des concentrations du biomarqueur à partir de valeurs de référence adaptées [71]. Récemment, une méta-analyse a été publiée sur l'intérêt du biomarqueur dans la population pédiatrique. Ainsi, la protéine doit être interprétée selon des seuils décisionnels liés à l'âge et le prélèvement réalise dans les 3 heures après le TCL. Dans ces conditions, la spécificité de la S100B est de 37,5 % pour une sensibilité voisine de 100 %. Ces données très prometteuses devront être confirmées dans de futures études interventionnelles basées sur des cohortes avec un effectif important d'inclusions.

V. Impact médico-économique :

Optimiser la prise en charge du TCL
Actuellement, le dosage de la S100 β est coté 32 €. Une étude suédoise [72] montre qu'actuellement l'utilisation de la protéine S100 β permet une

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales
économie de 39 € par patient. Si les recommandations étaient rigoureusement suivies et strictement appliquées, l'économie serait presque doublée à 71 € par patient.

VI. Conclusion :

La biologie offre aujourd'hui une place alternative ou complémentaire à l'imagerie médicale, pour aider l'urgentiste dans la prise en charge des TCL grâce au dosage d'un Biomarqueur sérique appelé la protéine S100B qui présente des performances sémiologiques certaines à savoir valeur prédictive négative, sensibilité, sélectivité, dosage automatisable et adapté à l'urgence, échantillon facile d'accès (sang) et son coût abordable. A l'avenir, l'apport de la biologie dans l'évaluation des pathologies cérébrales aiguës devrait se renforcer avec la disponibilité en routine d'une nouvelle génération de biomarqueurs cérébraux et par l'évolution des progrès technologique qui permettront aussi de développer des solutions de tests en *Point of Care* (POCT).

Pour ce Biomarqueurs prometteur utilisé à travers des règles strictes de prescription chez les enfants, Il y a lieu de respecter les recommandations internationales concernant la prise en charge des patients traumatisés crâniens légers (TCL) déjà édités.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.

VIII. Références :

1. T. Graham, J. Bryan. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale, *Lancet*, 2: 81-84.
2. Khashayar Mozaffari et al. Systematic Review of Serum Biomarkers in Traumatic Brain Injury. 2021. *Cureus* 13(8): e17056.
3. Sophie-Charlott Seidenfaden et al. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study - "the PreTBI I study". *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021 Jun 2; 29(1):75

4. Kuberappa PH, Bagalad BS, Ananthaneni A, et al. (2016). Certainty of S100 β from physiology to pathology. *J Clin Diagn Res* 10:ZE10-5.
5. Rosario Donato. Intracellular and Extracellular Roles of S100 Proteins. *Microscopy research and technique* 60:540-551 (2003).
6. Tazarourte k, Macaine c, Didane h et al., Traumatisme crânien non grave, EMC, Médecine d'urgence, 2007, 25-200-C-10
7. Wiesmann m, missler u, gottmann d, gehring s, plasma s-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent, *clin chem*, 1998; 44(5):1056-1058
8. Semba r, kato k, isobe t, kashiwamata s, purification of s-100a0 protein from rat kidney, *brain res*, 1987; 401(1):9-13
9. Pham n, fazio v, cucullo l et al., extracranial sources of s100b do not affect serum levels, *plos one*, 2010; 5(9), doi:10.1371/journal.pone.0012691
10. Townend w, Dibble c, abid k, vail a, sherwood dr, lecky f, rapid elimination of protein s-100b from serum after minor head trauma, *j neurotrauma*, 2006; 23(2):149-155, doi:10.1089/neu.2006.23.149
11. Petzold a, keir g, lim d, smithm, thompson ej, cerebrospinal fluid (csf) and serum s100b: release and wash-out pattern, *brain res bull*, 2003; 61(3):281-285
12. Jönsson h, johnsson p, höglund p, alling c, blomquist s, elimination of s100b and renal function after cardiac surgery, *j cardiothorac vasc anesth*, 2000; 14(6):698-701, doi: 10.1053/jcan.2000.18444
13. Usui a, kato k, abe t, murasem, tanakam, takeuchi e, s-100ao protein in blood and urine during open-heart surgery, *clin Chem*, 1989; 35(9):1942-1944
14. Oris c, chabanne r, durif j et al., measurement of s100b protein: evaluation of a new prototype on a biomérieux vidas® 3 analyzer, *clin chem lab med cclm*, 2019; 57(8):1177-1184, doi: 10.1515/cclm-2018-1217
15. Tort abl, dietrich mo, gonçaves ca, souza do, portela lvc, influence of anticoagulants on the measurement of s100b

16. Astrand r, romner b, reinstrup p, friis-hansen l, undén j, comparison between capillary, venous and arterial levels of protein s100b in patients with severe brain pathology, *clin chem lab med*, 2012; 50(6):1055-1061, doi:10.1515/cclm-2011-0639

17. Beaudeau j, léger p, dequen l, influence of hemolysis on the measurement of s100b protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting, *clinical chemistry*, 2000; 46:989-990

18. Jehlé E, Ray P, Tazarourte K, et al (2014) Intérêt du dosage sérique de la protéine S100β dans la prise en charge du traumatisme crânien léger. *Ann Fr Med Urgence* 4:S1–S10

19. Damir Janigro et al. Is Salivary S100B a Biomarker of Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Front Neurol*. 2020; 11: 528.

20. Mazer cd, novoshinov s, tsoaporis j et al., heparin influences s100b protein levels in blood during cardiac surgery, *can j anesth*, 2007; 54(s1):44607-44607, doi:10.1007/bf03020019

21. Wang s, wang l, zhang x et al., effects of subcutaneous low molecular weight heparin and intravenous unfractionated heparin on serum s100 concentrations in patients with cerebrovascular diseases, *clin chem lab med*, 2012; 50(3), doi:10.1515/cclm.2011.794

22. Seidenfaden S-C et al. Temporal Changes in Serum S100B Levels From Prehospital to Early In-Hospital Sampling in Patients Suffering Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.*, 08 April 2022.

23. Missler u, gottmann d, gehring s, plasma s-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent, *clin chem*, 1998; 44(5):1056-1058

24. Gazzolo d, michetti f, bruschettini m et al., pediatric concentrations of s100b protein in blood: age- and sex-related changes, *clin chem*, 2003; 49(6):967-970, doi:10.1373/49.6.967

25. Bouvier d, castellani c, fournier m et al., reference ranges for serum s100b protein during the first three years of life, *clin biochem*, 2011;

44(10-11):927-929, doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.05.004

26. Castellani c, stojakovic t, cichocki m et al., reference ranges for neuroprotein s-100b: from infants to adolescents, *clin chem lab med*, 2008; 46(9):1296-1299, doi:10.1515/cclm.2008.262

27. Astrand r, romner b, lanke j, undén j, reference values for venous and capillary s100b in children, *clin chim acta int j clin chem*, 2011; 412(23-24):2190-2193, doi:10.1016/j.cca.2011.08.009

28. Spinella pc, Dominguez t, drott hr et al., s-100β protein– serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury, *crit care med*, 2003; 31(3):939-945

29. Portela lvc, tort abl, et al., the serum s100b concentration is age dependent, *clin chem*, 2002; 48(6):950-952

30. Farrall aj, wardlaw jm, blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis, *neurobiol aging*, 2009; 30(3):337-352, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015

31. Palmer al, ousman ss, astrocytes and aging, *front aging neurosci*, 2018; 10:337, doi:10.3389/fnagi.2018.00337

32. Ben abdesselam o, vally j, adem c, foglietti m-j, beaudeau j-l, reference values for serum s-100b protein depend on the race of individuals, *clin chem*, 2003; 49(5):836-837

33. J.L. Beaudeau et S. Laribi. (2013). La protéine S100B, marqueur biologique de tri pour le diagnostic du traumatisme crânien léger. *Ann Biol Clin*. 71 (special 1): 71-8.

34. D. Zongo, R . R ibéreau-Gayon, F. Massonet al. (2012). S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med*. 59: 209-18.

35. P. Biberthaler, U. Linsenmeier, K.J. Pfeifer et al. (2006). Serum S-100B concentration provides information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock*. 25: 446-53.

36. J. Undén, B. Romner. (2010). Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults? An evidence-based

37. Alcagnile O, C, L. Undén, et J. Undén. (2010). Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med.* 12: 13.

38. Bouvier d, duret t, rouzaire p et al., Preanalytical, analytical, gestational and pediatric aspects of the S100B immuno-assays, *Clin Chem Lab Med*, 2016; 54(5):833-842, doi: 10.1515/cclm-2015-0771

39. Wiesmann m., missler u., gottmann d., gehring s., plasma s- 100b concentration in healthy adults is age and sex independant. *clin. chem.*, 1998, 44, 1056-1058.

40. Gazzolo d., grutzfeld d., michetti f., toesca a., lituania m., bruschettini m., dobrzanska a., bruschettini p., increased s100b in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *clin. chem.*, 2004, 50, 941-946.

41. Benabdesselam O, Ziani S, Beaudeau JL. La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës. *Spectra Biol* 2007; No 158: 40-45.

42. Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, et al. (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. *BMC Neurol* 11:133.

43. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. (2001). The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 357:1391-6.

44. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. (2000). Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 343:100-5.

45. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, et al. (2012). S100 β protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 59:209-18.

46. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al. (2006). Serum S- 100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head

injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25:446-53.

47. Calcagnile O, Undén L, Undén J. (2012). Clinical validation of S100 β use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med* 27:13.

48. Undén J, Ingebrigtsen T. Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC).(2013). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med* 11:50.

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

50. Romner et al. (2013). management of minimal, mild and moderate head injuries after head trauma: a prospective cohort study. *BMC Med*, 11: 50

51. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, et al. (2012). Accuracy of the S100 β protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj* 26:76-82.

52. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, et al (2008). Serum levels of S100 β , S100A1 β and S100 β are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 150:221-7 40.

Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al. (2016). Early CSF and serum S100 β concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 145:79-83.

53. Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al. (2016). Early CSF and serum S100 β concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 145:79-83.

54. González-Mao MC, Repáraz-Andrade A, Del Campo-Pérez V, et al (2011). Model predicting survival/exitus after traumatic brain injury: biomarker S100 β 24 h. *Clin Lab* 57:587-97.

55. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. (2004). GFAP versus S100 β in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 21:1553-61.

56. Papa I, silvestri s, brophy gm et al., GFAP outperforms S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions, *J Neurotrauma*, 2014; 31(22):1815-1822, doi:10.1089/neu.2013.3245
57. González-Mao MC, Repáraz-Andrade A, Del Campo-Pérez V, et al. (2011). Model predicting survival/exitus after traumatic brain injury: biomarker S100 β 24 h. *Clin Lab* 57:587–97.
58. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Gordillo-Escobar E, et al. (2013). S100 β protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 30:1762–9.
59. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al (2009). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 374:1160–70.
60. Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, et al. (2012). Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. *Ann Fr Med Urgence* 2:199–214.
61. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al (2013). Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346:f2360.
62. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. (2013). The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr* 167:700–7.
63. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al. (2018). Brain-specific serum biomarkers predict neurological morbidity in diagnostically diverse pediatric intensive care unit patients. *Neurocrit Care* 28:26–34. doi: 10.1007/s12028-017-0414-7.
64. Comité de pilotage, Jehle E, Honnart D et al., traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte : société française de médecine d'urgence, *ann fr médecine urgence*, 2012; 2(3):199-214, doi:10.1007/s13341-012-0202-4
65. Pearce ms, salotti ja, little mp et al., radiation exposure from ct scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *the lancet*, 2012; 380(9840):499–505
66. Mathews jd, forsythe av, brady z et al., cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *bmj*, 2013; 346(may21 1):f2360-f2360, doi:10.1136/bmj.f2360
67. Homer cj, kleinman l, technical report: minor head injury in children, *pediatrics*, 1999; 104(6):e78–e78
68. Kuppermann n, holmes jf, dayan ps et al., identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study, *lancet lond engl*, 2009; 374(9696):1160-1170, doi:10.1016/s0140-6736(09)61558-0
69. Lorton f, poullaouec c, legallais e et al., validation of the pecarn clinical decision rule for children with minor head trauma: a french multicenter prospective study, *scand j trauma resusc emerg med*, 2016; 24(1), doi:10.1186/s13049-016-0287-3
70. Lorton f, levieux k, vrignaud b et al., actualisation des recommandations pour la prise en charge du traumatisme crânien léger chez l'enfant, *arch pediatr organe off soc francaise pediatr*, 2014; 21(7):790-796, doi:10.1016/j.arcped.2014.04.015
71. Astrand r, rosenlund c, unden j, scandinavian guidelines for initial management of minor and moderate head trauma in children, *bmc med*, 2016; 14:33, doi:10.1186/s12916-016-0574-x
72. Calcagnile O, Anell A, Undén J. (2016). The addition of S100 β to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol* 16:200.