

Ouardia BENABDESSELAM<sup>1</sup>, Sabrina ZIANI<sup>1</sup>, Jean-Louis BEAUDEUX<sup>1,\*</sup>

## La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës

### RÉSUMÉ

La protéine S-100B est une protéine synthétisée principalement par les cellules gliales et les cellules de la gaine de Schwann. C'est une protéine intracellulaire régulant la disponibilité cytosolique du calcium ; des fonctions extracellulaires de maintien de l'intégrité fonctionnelle et de développement du tissu cérébral ont été décrites. Sa concentration dans les fluides biologiques (liquide céphalorachidien, sang) est augmentée lors d'une atteinte lésionnelle du tissu cérébral, d'origine traumatique ou vasculaire. Le dosage de la concentration plasmatique de la protéine S-100B apporte une aide au diagnostic des atteintes cérébrales aiguës (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral...) ; la protéine S-100B devrait également s'inscrire parmi les biomarqueurs de suivi de ces pathologies, permettant de vérifier biologiquement l'évolution favorable de la pathologie cérébrale et/ou de détecter précocément les événements secondaires tels que le vasospasme cérébral.

### MOTS-CLÉS

Protéine S-100B, système nerveux central, traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral.

### S100B protein : a novel biomarker for the diagnosis and the follow-up of brain damage

#### SUMMARY

*S-100B protein is a constitutive protein of glial cells, whose physiological functions are both intracellular, i.e. intracytosolic calcium binding, and extracellular, e.g. by promoting neuritic proliferation and/or neuronal apoptosis. Due to specificity of its cellular expression, S-100B protein is a useful biological marker of neurological disorders, such as ischemic or haemorrhagic stroke, and traumatic head injury. This brief review presents the contribution of S100B measurement in biological fluids (cerebrospinal fluid, blood) to diagnosis, follow-up, and the prognosis of acute brain damage events.*

#### KEYWORDS

*S-100 protein, central nervous system, head injury, subarachnoid haemorrhage, ischaemic stroke*

### I - Introduction

Les pathologies cérébrales traumatiques (traumatisme crânien (TC), accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragie intracrânienne (HIC)...) représentent une part importante des urgences médicales et/ou chirurgicales pouvant se présenter dans un Service d'Accueil des Urgences (SAU) hospitalier. A titre d'exemple, environ 200 000 TC sont dénombrés chaque année en France, de sévérité variable, allant du TC mineur de l'enfant ayant chuté dans la cour de récréation au TC grave de l'accidenté de la route polytraumatisé. La mise en évidence et le suivi de ces atteintes lésionnelles aiguës du tissu cérébral sont habituellement réa-

lisés par des examens cliniques, peu spécifiques et d'orientation essentiellement, et d'imagerie médicale. Ces derniers (scanner, IRM) établiront le diagnostic pour une prise en charge médicale/chirurgicale, et serviront à suivre l'évolution (résorption d'un hématome, revascularisation d'une zone ischémisée...). L'investigation biologique était jusqu'à présent pauvre, les biomarqueurs pouvant être proposés étant soit peu spécifiques (lactate, aminotransférases...) soit peu sensibles (isoformes de la créatine kinase, de la lactate deshydrogénase...) du tissu cérébral lésé. Le développement et la diffusion d'un nouveau neuromarqueur biochimique, la protéine S-100B, devrait permettre au biologiste d'aider le clinicien : ce biomarqueur peut en effet être proposé comme « marqueur de tri »

<sup>1</sup>Service de Biochimie Métabolique – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – 47-83 Boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris

\* Pour correspondance

Tél. : 01 42 16 21 74 - Fax : 01 42 16 20 33 - E-Mail : jean-louis.beaudeux@psl.aphp.fr

## La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) HILT DC, KLIGMAN D., The S-100 protein family: a biochemical and functional overview. In: Novel Calcium-Binding Proteins. Fundamentals and Clinical Implications. C.W.Heizmann, ed. (1991) Springer-Verlag, New York. 65-103.
- (2) DONATO R., S100 : a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2001, 33, 637-668.
- (3) ZIMMER DB, SONG W., ZIMMER WE, Isolation of a rat S100 $\alpha$  cDNA and distribution of its mRNA in rat tissues. *Brain Res. Bull.*, 1991, 27,157-162.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) DONATO R., Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc. Res. Tech.*, 2003, 60, 540-551.
- (7) LIN. J, YANG Q., YAN Z., MARKOWITZ J., WILDER PT, CARRIER F. AND WEBER DJ, Inhibiting S100B restores p53 levels in primary malignant melanoma cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 279, 32, 34071-34077.
- (8) MARKOWITZ J., MACKERELL AD JR, CARRIER F., CHARPENTIER TH, WEBER DJ, *et al.*, Design of inhibitors for S100B. *Current Top Med. Chemistry*, 2005, 5,1093-1108.
- (9) KLIGMAN D., MARSHAK DR, Isolation and characterisation of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 437-443.
- (10) IWASAKI Y., SHIOJIMA T., KINOSHITA M., S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J. Neur. Sci.*, 1997, 151, 7-12.
- (11) VAN ELDILK LJ, WAINWRIGHT MS, The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neur.*, 2003, 21, 97-108.
- (12) BEAUDEUX JL, LEGER P., DEQUEN L., GANDJBAKHCH I., CORIAT P., FOGLIETTI MJ, Influence of Hemolysis on the Measurement of S-100 $\beta$  Protein and neuron-specific Enolase Plasma Concentrations during Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 989-990.
- (13) ABDESSELAM OB, VALLY J, ADEM C, FOGLIETTI MJ, BEAUDEUX JL, Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. *Clin. Chem.*, 2003, 49, 836-837.
- (14) BEAUDEUX JL, SOLER C., FOGLIETTI MJ, Physiologie de la protéine S-100B : intérêt de son dosage en biologie clinique. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 2002, 17, 280-286.
- (15) INGEBRIGTSEN T., ROMNER B., TRUMPY JH, Management of minor head injury : the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *Journal of Clinical Neuroscience*, 1997, 4, 29-33.
- (16) VOS PE, LAMERS KJB, HENDRIKS JCM, VAN HAAREN M., BEEMS T., ZIMMERMAN C., VAN GEEL W., DE REUS H., BIERT J., VERBEEK MM, Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*, 2004, 62, 1303-1310.
- (17) BIBERTHALE P, LINSSENMEIER U., PFEIFER KJ, KROETZ M., MUSSACK THOMAS, KANZ KG, HOECHERL EFJ, JONAS F., MARZI I., LEUCHT P, JOCHUM M., MUTSCHLER W., Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock*, 2006, 25, 446-453.
- (18) WEISS N., SANCHEZ-PENA P., ROCHE S., BEAUDEUX JL, COLONNE C., CORIAT P., PUYBASSET L. *et al.* Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*, 2006, 104, 658-666.
- (19) SFAR – Société Française d'Anesthésie-Réanimation : Conférence d'experts : hémorragie sous-arachnoïdienne grave, 2004. Consultable à l'URL : [www.sfar.org/s/IMG/pdf/hgiesousarach\\_cexp.pdf](http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/hgiesousarach_cexp.pdf)
- (20) DEQUEN L, BEAUDEUX JL, LEGER P., GANDJBAKHCH I., CORIAT P., FOGLIETTI MJ, Cinétique d'évolution plasmatique de la protéine S-100 $\beta$  au cours de pontages aortocoronariens utilisant différentes techniques opératoires. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 1999, 14, 119-124.
- (21) JONSSON H. S100B and cardiac surgery: possibilities and limitations. *Restor. Neurol. Neuro.*, 2003, 21, 151-157.
- (22) SNYDER-RAMOS SA, GRUHLKE T., BAUER H., BAUER M., LUNTZ, AP, MOTSCH J., MARTIN E., VAHL CF, MISSLER U., WIESMANN M., BOTTIGER, BW, Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anesthesia*, 2004, 59, 344-349.
- (23) PELINKA LE, HARADA N., SZALAY L., JAFARMADAR M., REDL H, BAHRAMI S., Release of S100B differs during ischemia and reperfusion of the liver, the gut, and the kidney in rats. *Shock*, 2004, 21, 72-76.
- (24) KLEINE TO, BENES L., ZOFEL P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patient. *Brain Research Bull.* 2003, 61, 265-279.
- (25) ALLARD L., BURKHARD PR, LESCUYER P, BURGESS J.A., WALTER N., HOCHSTRASSER DF, SANCHEZ JC, PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin. Chem.* 2005, 51, 2043-2051.

## La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës

dans un SAU (présence ou absence d'atteinte lésionnelle cérébrale), et comme marqueur de suivi de ces pathologies, venant compléter les informations fournies par l'imagerie, et peut-être pouvant à terme s'y substituer, avec une plus grande facilité de mise en œuvre et un avantage économique non négligeable.

## II - Biochimie de la protéine S-100B

### 1. Mise en évidence

La protéine S-100 a été découverte il y a 40 ans grâce à sa solubilité exceptionnelle dans une solution saturée (à 100 %) de sulfate d'ammonium à pH neutre, une particularité qui lui a d'ailleurs valu son nom. Cette protéine très conservée entre les espèces est largement distribuée au sein du tissu cérébral, puisqu'elle est présente à la fois dans la substance blanche et la substance grise, le cervelet mais aussi la moelle épinière (cellules de la gaine de Schwann). Sa masse moléculaire est de 20 kDa ; elle est caractérisée par l'absence de groupements lipidiques et glucidiques (caractère holoprotéique) (1).

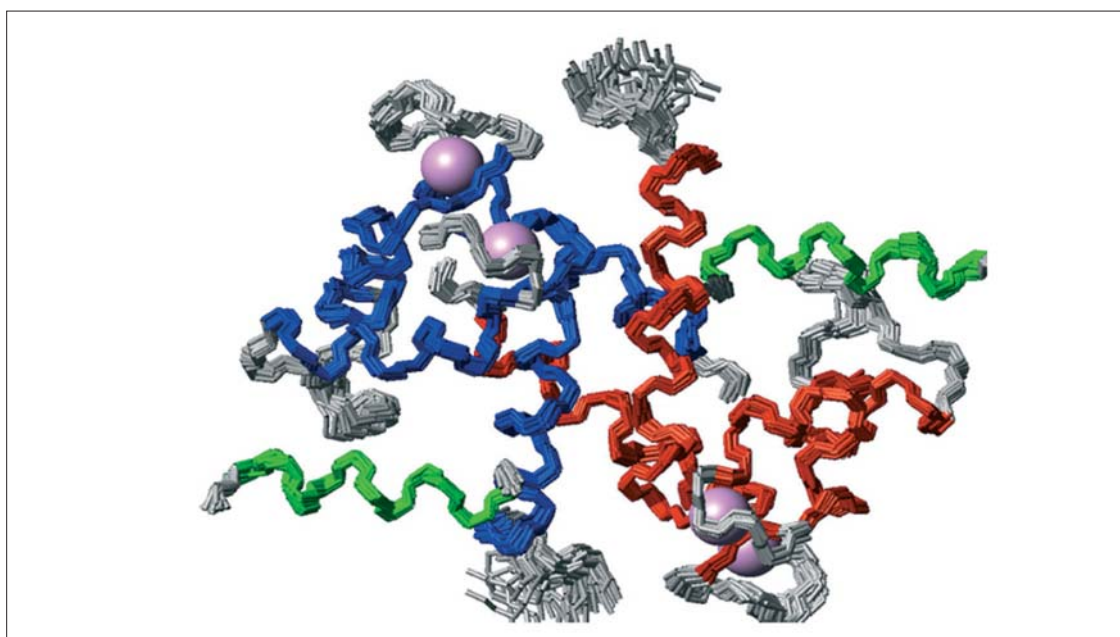
La protéine S-100B fait partie de la grande famille des protéines S-100, caractérisée par une faible masse moléculaire (10,5 kDa pour les monomères), un pHi compris entre 4 et 5, la fixation d'atomes de calcium par l'intermédiaire de domaines de type «main EF», motifs classiquement retrouvés dans d'autres protéines de fixation du calcium telle que la calmoduline et la troponine (2) (figure 1). Les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  retrouvées dans le tissu cérébral peuvent s'associer sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères ; le terme de protéine S100B désigne les formes comprenant au moins une sous-unité  $\beta$ .

Le gène de la sous-unité  $\beta$  est codé par le chro-

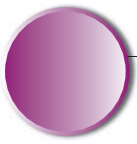
mosome 21, au niveau de la région q22.2-22.3, alors que les gènes de la majorité des protéines de la famille S-100 sont localisés sur le chromosome 1 (région 1q21). Cette localisation explique l'hyperexpression du gène de la protéine S-100B au cours de la trisomie 21. La séquence du gène est connue, 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 l'expression des gènes des protéines S-100, et plus globalement l'ensemble des phases de synthèse de ces molécules, s'effectuent à la fois au niveau tissulaire, contrairement par exemple à la calmoduline dont la distribution est ubiquitaire, et au niveau temporel. En effet, l'expression de certaines protéines S-100 est réalisée à des périodes très précises de la vie, c'est particulièrement vrai pour la protéine S-100B dont l'expression a lieu au cours de la période fœtale et postnatale (3).

### 2. Données métaboliques

La protéine S-100B n'est pas totalement neurospécifique : sa synthèse a lieu également dans les histiocytes, les adipocytes, les cellules dendritiques de la peau et les mélanocytes normaux... mais elle est très faible dans ces cellules : 30 à 100 fois moins que la synthèse gliale. La protéine S-100B est retrouvée essentiellement dans le compartiment cytosolique des cellules astrocytaires de l'ensemble du système nerveux central, mais 5% environ sont présents au niveau extracellulaire, pouvant expliquer certaines de ses fonctions physiologiques. Elle est également retrouvée dans les fluides biologiques (LCR, sang, urines). La présence de la protéine dans le LCR à des concentrations significatives (entre 1 et 2  $\mu\text{g/L}$ ) peut traduire une libération cellulaire en faveur



**Figure 1**  
Modélisation tridimensionnelle de la protéine S-100B. La chaîne polypeptidique est représentée par ses structures secondaires en hélices ; le motif structural de la main EF (hélice-boucle-hélice) reproduit quatre fois permet l'activité de la protéine : la fixation de  $\text{Ca}^{++}$  (représenté par une boule rose).



d'un probable rôle extracellulaire. L'amélioration de la limite de détection des dosages de la protéine S-100B (dosage radiométrique puis immunoluminométrique) a permis de mesurer ses concentrations plasmatiques physiologiques. Les valeurs fréquentes sont de 0,02 à 0,10 µg/L, sans différence sensible en fonction de l'âge ou du sexe (4).

Les données sur le métabolisme et l'élimination de la protéine S-100B n'ont pas été précisément établies. Les études cinétiques menées notamment au cours de pathologies neurologiques ischémiques et/ou hémorragiques semblent indiquer que la protéine S-100B a une demi-vie courte, de 30 minutes environ. 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, particulièrement chez le nouveau-né (5).

### 3. Propriétés biologiques

Les études expérimentales chez l'animal ont révélé des actions à la fois intracellulaires (croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique, transduction de signaux) et extracellulaires (communication intercellulaire) de la protéine S-100B, résultant d'interactions protéine-protéine avec différentes molécules intracellulaires ou membranaires (6).

La protéine S-100B participe activement à la régulation de l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines majeures de l'architecture du cytosquelette : la tubuline, la protéine tau ( $\tau$ ), la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP). La protéine S-100B peut également se lier à la protéine p53, une protéine suppressive de tumeur ayant un rôle régulateur négatif du cycle cellulaire. Cette liaison empêche la phosphorylation de P53 et donc sa tétramérisation en forme active, il en résulte une inhibition de la régulation négative de la multiplication cellulaire. Une augmentation de la S-100B, semble donc être responsable d'une prolifération cellulaire. Au contraire, une inhibition de la protéine S-100B dans des cellules tumorales a permis de restaurer des taux de p53 fonctionnels (7), ce qui d'ailleurs fait de son inhibition une cible pharmacologique antitumorale (8).

Au niveau extracellulaire, la protéine S-100B exerce des actions physiologiques paracrines. Ceci a été démontré par les travaux de Kligman et Marshak, montrant que l'addition de protéine S-100B dans le milieu de cultures primaires de neurones corticaux d'embryons de poulets induit une extension neuritique (9). La protéine S-100B peut donc être sécrétée par les cellules astrogliales et favoriser la croissance neuritique des neurones cérébraux. D'autres études ont montré que la protéine S-100B exerce un effet positif sur la survie des neurones *in vitro* et *in vivo* (10). Enfin, le niveau de synthèse de la protéine S-100B est très augmenté au cours de la phase de développement cérébral chez le rat,

confirmant ainsi le rôle de cette protéine dans le développement du système nerveux central.

Toutes ces observations confirment un rôle essentiel de la protéine S-100B dans le développement physiologique et le maintien du tissu nerveux central, qu'il s'agisse des neurones eux-mêmes ou des cellules astrogliales. Ainsi, selon la nature de ses cellules cibles et en fonction de sa concentration locale, la protéine S-100B agit sur la croissance, la différenciation, la prolifération cellulaire ainsi que sur l'apoptose des cellules cérébrales (11).

### III - Dosage de la protéine S-100B dans les milieux biologiques

Le dosage spécifique de la protéine S-100B dans le sérum, le LCR ou les urines nécessite des techniques immunométriques utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité  $\beta$ . Ces méthodes sont sensibles et de mise en oeuvre plus aisée, avec une lecture immunoluminométrique manuelle (sur analyseur Berilux<sup>®</sup> Dade-Behring, par exemple) soit automatisée (analyseur Liaison<sup>®</sup> Diasorin ; analyseur Elecsys<sup>®</sup> Roche Diagnostics). Une méthodologie de dosage sur lit du patient est en développement (analyseur Triage<sup>®</sup> Biosite).

Le dosage est réalisable sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (recueilli sur tube sec), le sérum ou éventuellement le plasma (recueilli sur héparinate de lithium), ou les urines (miction ou échantillon des 24h). Après centrifugation et décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à +4°C pendant 48h 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 S-100B peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés (12). Les valeurs fréquentes sont apparues élevées chez les sujets sains de race noire par rapport à des sujets caucasiens (13) ; la prise en compte de l'ethnie du sujet peut donc être importante pour l'interprétation des résultats.

### IV - Protéine S-100B et pathologies cérébrales aiguës

Le dosage dans les fluides biologiques (sang, LCR) a révélé une augmentation des concentrations de la protéine S-100B au cours de différentes pathologies. Cette augmentation peut avoir deux origines : une surexpression génique avec augmentation de libération par les cellules du tissu cérébral (trisomie 21, maladie d'Alzheimer) ou tumorales (mélanome malin), ou une libération de la protéine S-100B intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire cérébrale (TC, HIC, AVC...) (14). C'est cette dernière indication du dosage qui sera développée ci-après.



## La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës

## 1. S-100B et traumatisme crânien

La concentration plasmatique de la protéine S-100B est significativement augmentée après un TC sévère (score de Glasgow < 9), à l'admission des patients à l'hôpital (15). Un intérêt pronostique de la protéine S-100B plasmatique a également été démontré : l'augmentation de la protéine S-100B est un excellent biomarqueur prédictif de décès du patient ou de sa survie avec séquelles majeures irréversibles (16). Mais l'apport le plus important de la protéine S-100B dans les TC devrait être l'aide au diagnostic de TC mineur ou modéré, pour lequel l'examen clinique ou le scanner cérébral peuvent être d'une sensibilité insuffisante. En effet, la présence physiologique de la protéine S-100B dans l'ensemble du tissu cérébral en fait un bon marqueur de lésion intracérébrale diffuse, par exemple témoin d'une contusion (17). Une concentration plasmatique élevée de la protéine S-100B au niveau sanguin dans les premières heures suivant l'accident traumatique permettrait donc, dans un SAU, un tri des patients indemnes de lésions cérébrales (pouvant donc être redirigés vers leur domicile) et des patients à maintenir en observation médicale (lits-porte ou service d'hospitalisation traditionnel). Plusieurs études sont actuellement en cours ou en projet au niveau national pour confirmer cette démarche de prise en charge des TCM intégrant un dosage sanguin de la protéine S-100B dès l'arrivée du patient en SAU. En résumé, l'ensemble des études internationales démontre l'importance de la détermination précoce de la concentration plasmatique de la protéine S-100B et son intégration parmi les autres éléments de diagnostic (d'imagerie notamment) pour apprécier la gravité du TC et son évolution à court et long termes.

## 2. Hémorragie intracrânienne

La survenue d'une hémorragie intracérébrale conduit à une élévation significative de la concentration

de la protéine S-100B dans le LCR et le plasma. Une relation entre l'évolution clinique des patients à trois mois et la concentration plasmatique de la protéine S-100B dans les jours ayant suivi l'installation de l'hémorragie cérébrale a également été rapportée : les patients pour lesquels les concentrations en protéine S-100B étaient les plus élevées avaient une évolution défavorable en terme de mortalité ou de séquelles irréversibles. Pour ces patients de mauvais pronostic, la concentration plasmatique élevée de la protéine au premier jour s'est maintenue au moins jusqu'à 4 jours après le début de l'hémorragie. De même, des concentrations systémiques élevées de la protéine S-100B (restant élevées après l'évènement hémorragique initial ou ré-augmentant après une normalisation partielle ou totale) témoignent de l'apparition d'un vasospasme cérébral, complication fréquente des hémorragies méningées, et confèrent à ce marqueur une valeur pronostique de l'évolution de l'atteinte cérébrale. L'expérience du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière dans ce domaine a maintenant plusieurs années, et le dosage sanguin de la protéine S-100B est réalisé quotidiennement pendant les dix jours suivant l'HIC (18). Les cliniciens du service de réanimation neurochirurgicale utilisent le résultat du laboratoire au même titre que le suivi clinique de l'évolution du patient : ils vérifient la décroissance de la concentration initialement élevée de la protéine S-100B dans les premiers jours, puis le maintien à des concentrations faibles du neuromarqueur. Une ré-augmentation secondaire constitue un signe d'alerte de l'installation d'un vasospasme secondaire à l'HIC, qui conduit alors à la prescription d'investigations complémentaires d'imagerie, et permet ainsi la mise en place d'actions thérapeutiques ciblées et elles aussi précoces. La Figure 2 illustre les différentes évolutions possibles des concentrations sanguines de la protéine S-100B atteints d'HIC : après l'élévation initiale (dans les deux premiers jours, une décroissance régulière associée à un retour de la concentration sous la valeur-seuil

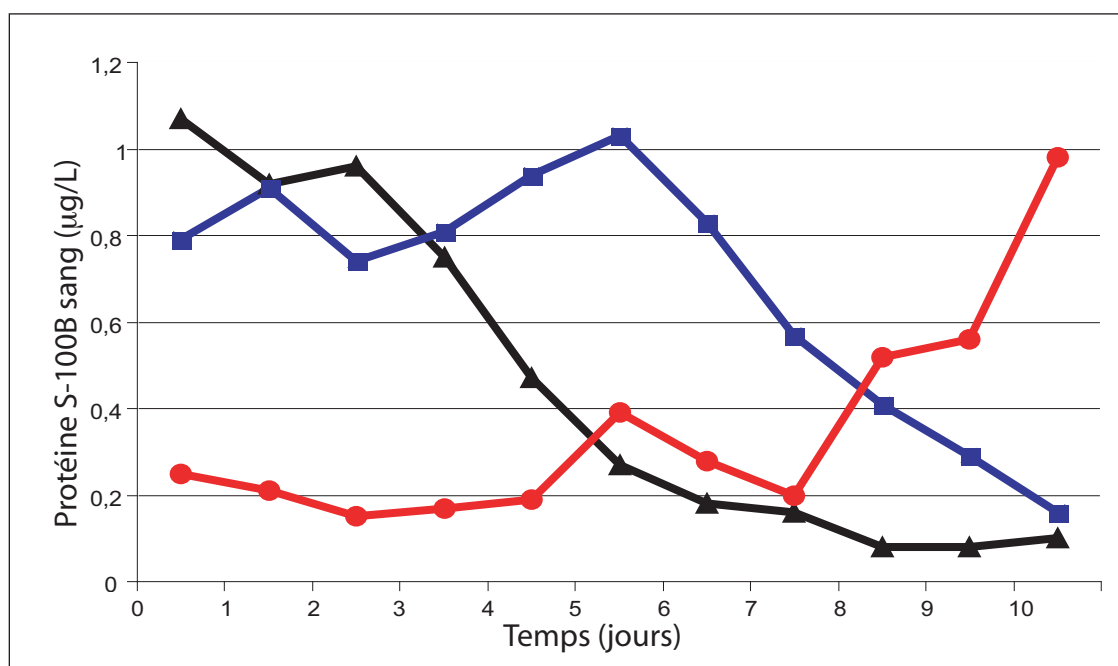
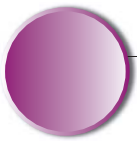


Figure 2

Évolutions possibles de la concentration systémique de la protéine S-100B après une hémorragie intracrânienne : (▲) élévation initiale puis décroissance régulière pour revenir à des concentrations physiologiques en 6 jours, associées à une évolution favorable de l'accident cérébral ; (■) ré-augmentation secondaire à J3 caractéristique d'un vasospasme cérébral consécutif à l'accident hémorragique initial, avec une évolution finalement favorable à J10 ; (●) concentrations initiales peu augmentées, la libération secondaire (à J8) de protéine S-100B signant une aggravation importante de l'état neurologique du patient, décédant à J10.



de pathologie est un signe d'évolution favorable du patient ; une réaugmentation secondaire indique l'existence d'un vasospasme cérébral secondaire à l'HIC ; une augmentation secondaire persistante est fréquemment associée à une évolution défavorable (décès) du patient. Constituant un outil biologique de suivi de l'évolution de l'HIC, le dosage régulier de la protéine S-100B a été proposé par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) pour une aide au suivi d'une HIC grave (19).

### 3. Ischémie cérébrale

L'augmentation de la protéine S-100B dans le LCR secondairement à une ischémie cérébrale aiguë est établie. Elle résulte vraisemblablement d'une libération par les cellules gliales nécrosées et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée secondaire à l'œdème ischémique, et est retardée (2 à 4 jours après l'événement initial) ; le pic de concentration est en général retrouvé en moyenne 3 jours après l'infarctus et est suivi d'une décroissance progressive en 10 jours environ. Les patients pour lesquels l'ischémie cérébrale est détectée précocement par le scanner cérébral sont également ceux dont les concentrations maximales de protéine S-100B sont les plus élevées, associant ainsi l'élévation du biomarqueur à la gravité de l'AVC. De même, il existe une corrélation négative entre les scores d'évolution neurologique et la valeur maximale de la concentration de la protéine S-100B, qui n'est pas retrouvée avec d'autres biomarqueurs neurospécifiques, tels que la NSE. La détermination du taux de protéine S-100B plasmatique 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 à court, moyen et long termes.

### 4. Protéine S-100B et complications neurologiques perichirurgicales

Des variations plasmatiques de la protéine S-100B peuvent constituer un marqueur biologique de souffrance neurologique au cours et au décours d'opérations chirurgicales. Des études réalisées au cours d'interventions de chirurgie cardiaque ont montré, lors d'interventions sans anomalie ni complication neurologique, une augmentation significative de la protéine S-100B plasmatique dont le pic intervient en

général en fin d'intervention puis une décroissance progressive avec un retour aux valeurs basales en 24 à 48h (20). Les complications neurologiques postopératoires sont associées à une augmentation souvent nettement plus importante de la libération systémique de la protéine S-100B. Jonsson a de plus montré que le maintien de valeurs plasmatiques même légèrement élevées 48 heures après une intervention cardiaque est prédictive du décès du patient à court ou long terme (21).

Ces résultats sont à tempérer par de récents travaux montrant que la protéine S-100B libérée lors d'interventions chirurgicales cardiaques peut avoir une origine extracérébrale. Snyder-Ramos a montré en effet que les concentrations de protéine S-100B en phase post-chirurgicale immédiate sont corrélées aux concentrations de la troponine I, suggérant une origine cardiaque de la libération de la protéine S-100B (22). D'autres équipes ont également montré que ce marqueur est augmenté au cours de processus expérimentaux d'ischémie-reperfusion hépatique, intestinale ou rénale (23) et au cours de défaillance multiviscérale (24). Néanmoins, les pathologies extracérébrales étudiées par ces différents auteurs contribuent indirectement à des modifications circulatoires au niveau cérébral, qui pourraient expliquer l'augmentation systémique de la protéine S-100 par perturbation de la perfusion du tissu cérébral.

## V - 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 S-100B. 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 S-100B 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 d'autres molécules également prometteuses dans ce domaine, parmi lesquelles il convient de citer la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP), la PARK7 et la nucléoside diphosphate kinase A (NDKA) (25).