



Les Biologistes  
Médicaux

# BIO MED · j 2021

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

[www.congres-biomedj.fr](http://www.congres-biomedj.fr)

## Biomarqueurs du traumatisme crânien léger : aujourd'hui la protéine S100B, et demain... ?

*Pr. Vincent SAPIN*

*Biochimie & Génétique Moléculaire / Centre de Biologie , CHU Clermont-Ferrand*

*[vsapin@chu-clermontferrand.fr](mailto:vsapin@chu-clermontferrand.fr)*

 **UFR DE MÉDECINE  
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**  
Université Clermont Auvergne

  
**CLERMONT-FERRAND**  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

 **Société  
Française  
de Biologie  
Clinique**

 **SIEMENS  
Healthineers**

Aucun conflit d'intérêt pertinent à déclarer en rapport le parrain de la session

Biomarqueurs du traumatisme crânien léger :  
aujourd'hui la protéine S100B et demain...?



# Traumatisme Crânien? Léger?

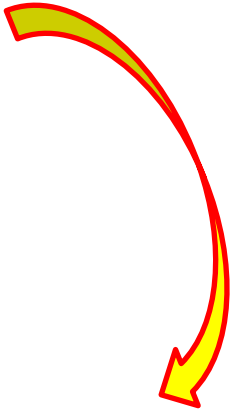


\* **Traumatisme** (OMS) : **dommage physique** subi par un corps humain lorsqu'il est

- brutalement soumis à des quantités d'énergie (**mécanique**, thermique, chimique, rayonnée) dépassant le seuil de tolérance physiologique

ou

- privé d'un ou plusieurs éléments vitaux (oxygène, chaleur)



\* **Traumatisme crânien** (SFMU) :

**lésion cérébrale aiguë résultant d'une énergie mécanique à la tête provenant de forces physiques externes**

\* **Epidémiologie en France**



# \* Quelques chiffres (avril 2019):

- 281 TC / 100 000 habitants / an soit **155 000 TC /an** ( 17 / h)
- **80 %** des TC sont **légers**
- **Mort** suite à un TC: 22/ 100 000 habitants soit **12 000 décès / an**
- **Motifs :** accidents de trafic: 48 % (38% des décès chez les piétons)  
chutes: 42 %

**Causes de survenue des TC sévères en Aquitaine en 1996 (d'après Masson et al. 2001)**

	Survenue en %	Incidence/10 <sup>5</sup> /an	Âge médian (p25-p75)	Mortalité en %
Accidents de trafic	48,3	8,4	-	-
<i>Piétons</i>	15,5	-	65 (29-75)	37,8
<i>Cyclistes</i>	11,7	-	47 (20-63)	28,6
<i>Deux roues motorisées</i>	19,7	-	28 (21-38)	36,2
<i>Occupants de véhicules à moteur</i>	53,1	-	28 (21-43)	21,9
Chutes de sa propre hauteur	24,5	4,2	71 (53-82)	33,6
Chutes de grande hauteur	17,3	3,0	49 (27-71)	26,7
Coups à la tête	6,4	1,1	39 (22-52)	18,8
Armes à feu	2,8	0,5	46 (26-50)	71,4
Divers	0,6	0,1	-	-
Total	100	17,3	44 (23-69)	30,2





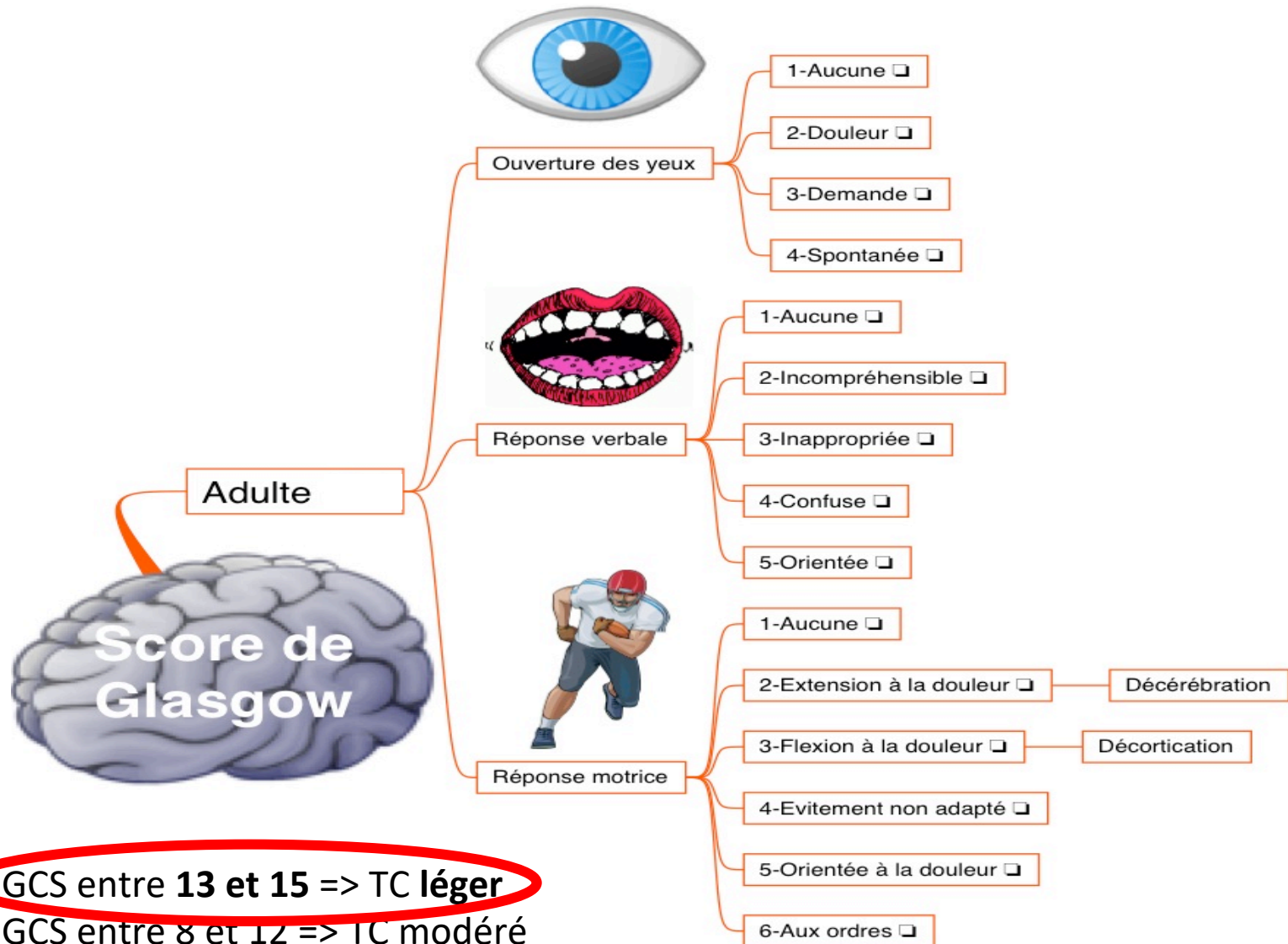
# \* Des facteurs de risque:

- **Sexe masculin :** homme **384** vs femme **185** /100 000 hab / an
- **Période de la vie :** jeune enfants (0 / 4ans)  
jeunes adultes (15-24 ans)  
personnes > 65 ans
- **Médicaments :** antiagrégants / anticoagulants ++ (hématome / hémorragies)
- **Alcool / drogues**
- **Génétique :** Apo E4 (lipides cérébraux) , IL6 R (inflammation), CACNA1E (influx calcique), SLC17A7 (flux glutamate)  
GRIN2A (connexion synaptique)
- **Conditions de survenue du TC :**

## Facteurs de risque liés à la violence du traumatisme

- Vitesse du véhicule supérieure à 50 km/h
- Cycliste à plus de 30 km/h
- Dégâts importants du véhicule
- Désincarcération
- Piéton ou cycliste blessé par une voiture
- Agression
- Chute de plus de 6 mètres
- Cycliste éjecté de son vélo
- Circonstances imprécises

# \* Classification : score de Glasgow



GCS entre 13 et 15 => TC léger

GCS entre 8 et 12 => TC modéré

GCS < 8 => TC sévère

# \* Traumatisme Crânien Léger (TCL) (avril 2019) :



- **80 %** des TC : **124 000** / an
- Population **masculine** plus touchée / 3 âges : **< 5 ans, 15-24 ans et > 75 ans**
- 3 causes principales : chutes (53%), traumatologie routière (26%), agressions (14%)
- Pronostic : bon / **mortalité** faible **0 à 0,9 %**
- **Lésions intracrâniennes** non neurochirurgicales : 8%  
avec recours neurochirurgical: 1%
- Symptômes **post-commotionnels** :

Traumatisme crânien léger,  
pas toujours léger!



**80%** : **disparition** en quelques semaines

10% : persistance jusqu'à 3 mois

10% : persistance au-delà d'1 an

- **Répétition** TC : *encéphalopathie chronique*

#### Plaintes physiques :

- Maux de tête
- Douleurs cervicales
- Troubles de l'équilibre ou de l'audition
- Intolérance au bruit
- Flou visuel
- Fatigue

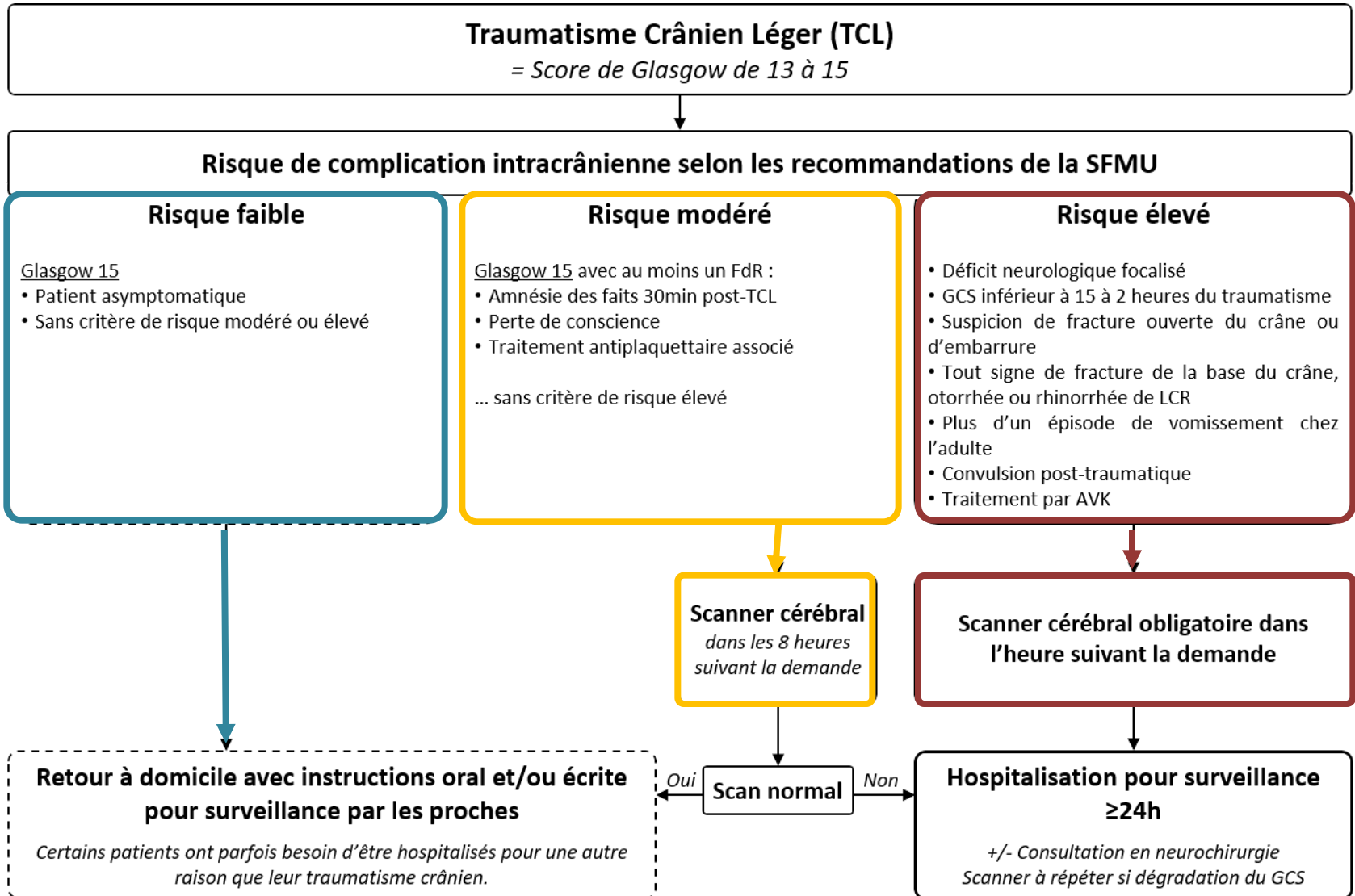
#### Plaintes intellectuelles :

- Troubles de l'attention
- Troubles de la concentration
- Troubles de la mémoire

#### Plaintes affectives :

- Troubles du caractère ou de l'humeur : impatience, irritabilité, anxiété, dépression, culpabilité
- Reviviscence de l'accident, cauchemars

# \* Prise en charge du TCL de l'adulte au SAU



# \* Prise en charge du TCL de l'adulte au SAU

## Traumatisme Crânien Léger (TCL)

= Score de Glasgow de 13 à 15

### Risque de complication intracrânienne selon les recommandations de la SFMU

#### Risque faible

Glasgow 15

- Patient asymptomatique
- Sans critère de risque modéré ou élevé

#### Risque modéré

Glasgow 15 avec au moins un FdR :

- Amnésie des faits 30min post-TCL
- Perte de conscience
- Traitement antiplaquettaire associé

... sans critère de risque élevé

#### Risque élevé

- Déficit neurologique focalisé
- GCS inférieur à 15 à 2 heures du traumatisme
- Suspicion de fracture ouverte du crâne ou d'embarrure
- Tout signe de fracture de la base du crâne, otorrhée ou rhinorrhée de LCR
- Plus d'un épisode de vomissement chez l'adulte
- Convulsion post-traumatique
- Traitement par AVK

Délais de réalisation du scanner

Surconsommation TDM

Rentabilité médiocre

Risque d'irradiation

**90% : LIC -**

Scanner cérébral

*dans les 8 heures  
suivant la demande*

Scanner cérébral obligatoire dans  
l'heure suivant la demande

**Retour à domicile avec instructions oral et/ou écrite  
pour surveillance par les proches**

*Certains patients ont parfois besoin d'être hospitalisés pour une autre  
raison que leur traumatisme crânien.*

Scan normal

Qui

Non

**Hospitalisation pour surveillance  
≥24h**

*+/- Consultation en neurochirurgie  
Scanner à répéter si dégradation du GCS*

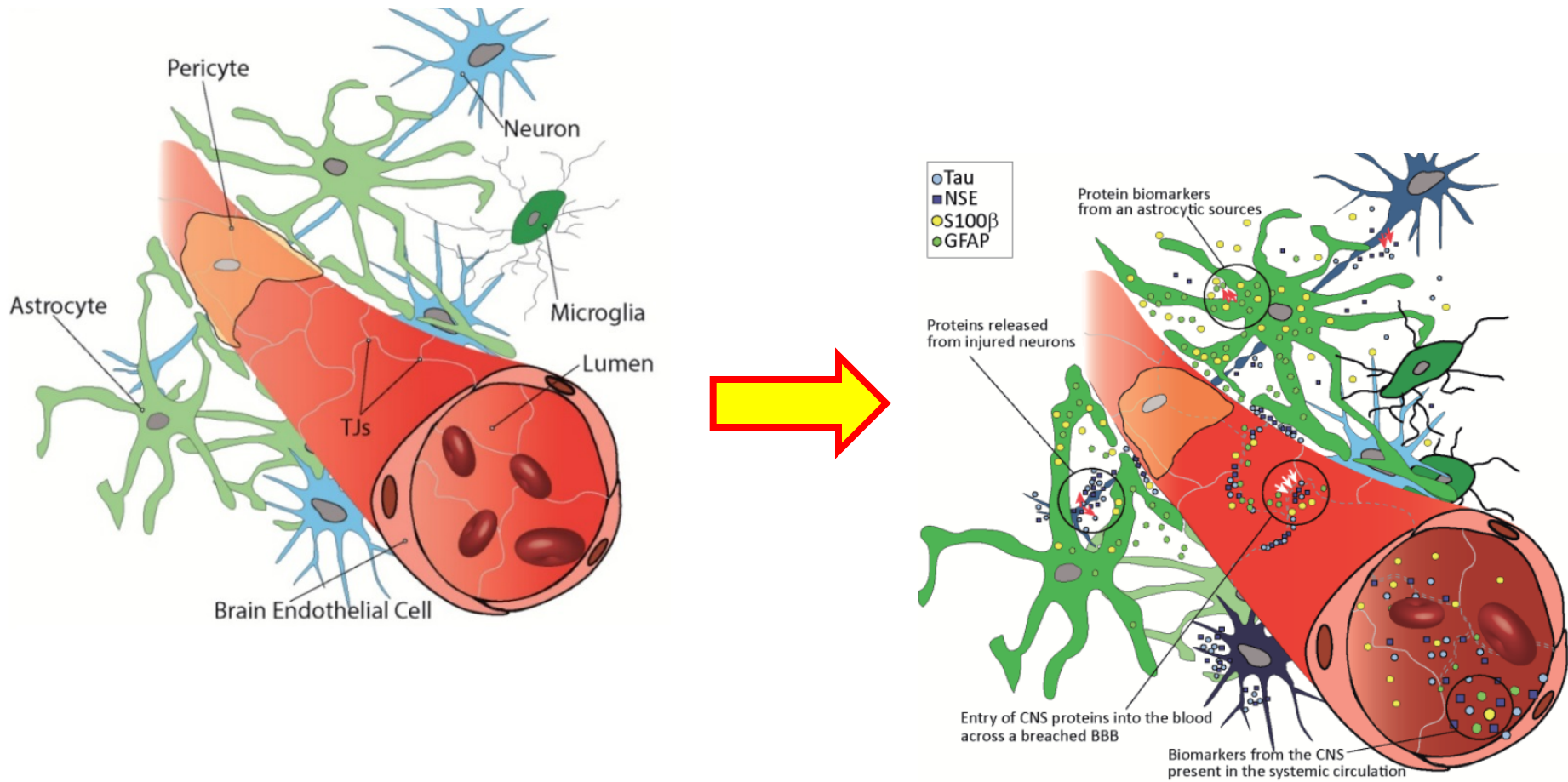
Recherche d'alternatives: **BIOLOGIE**

Biomarqueurs du traumatisme crânien léger :  
aujourd'hui la protéine S100B et demain...?



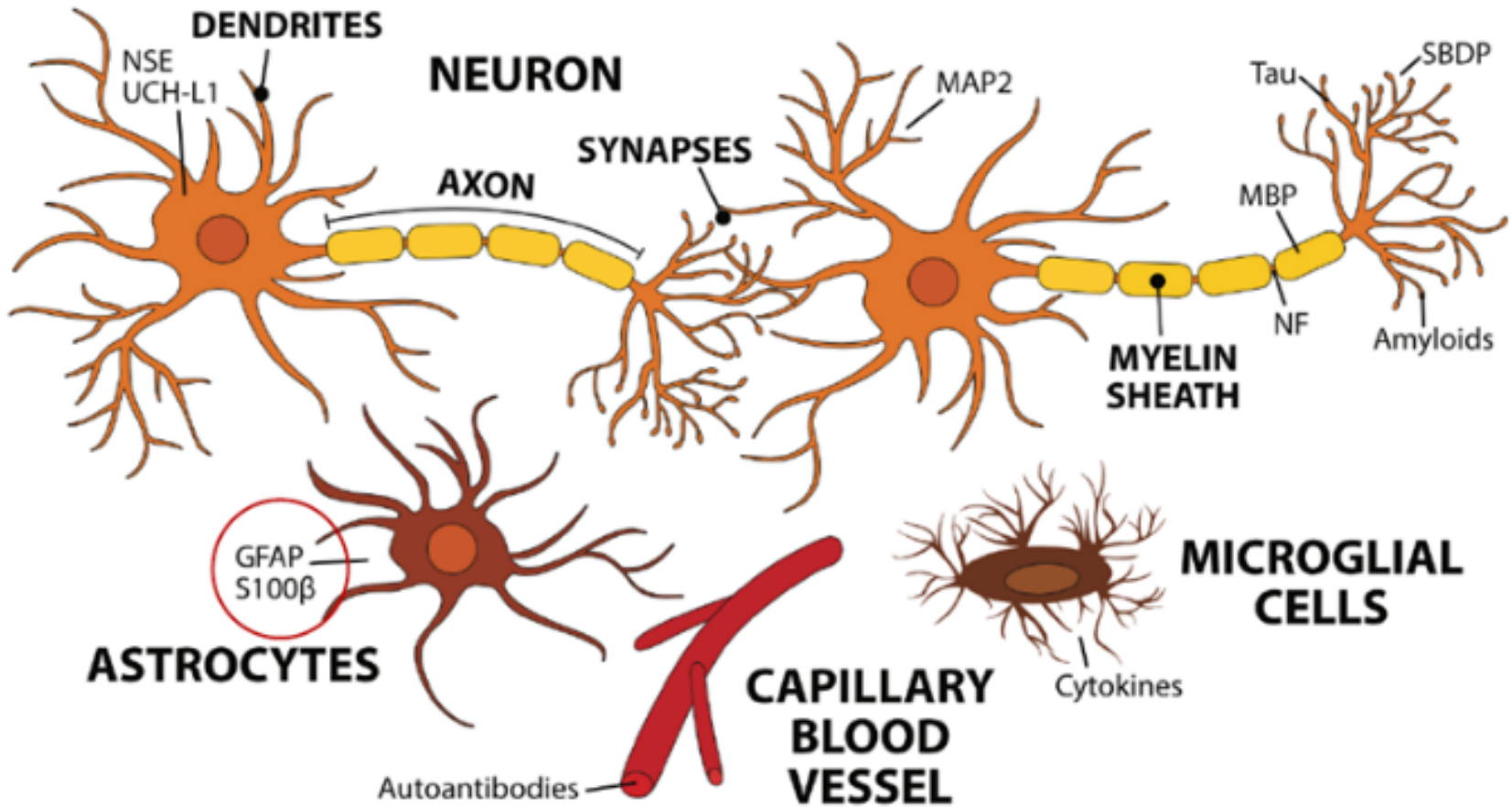
# Les biomarqueurs du TCL

# \* Rationnel d'utilisation des biomarqueurs du TCL

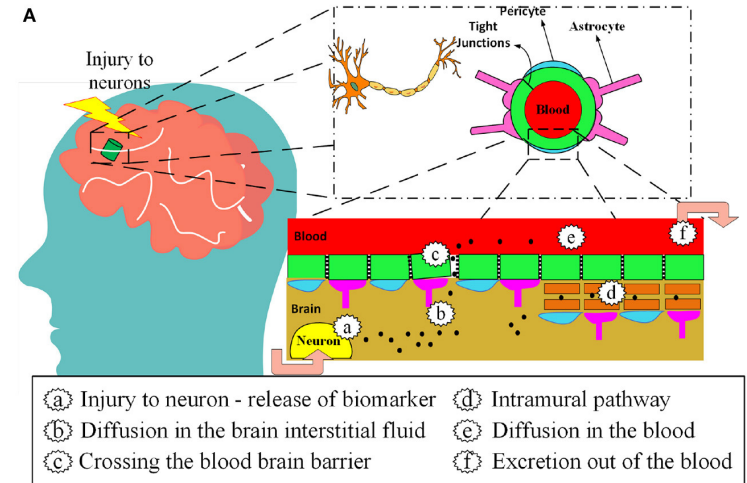
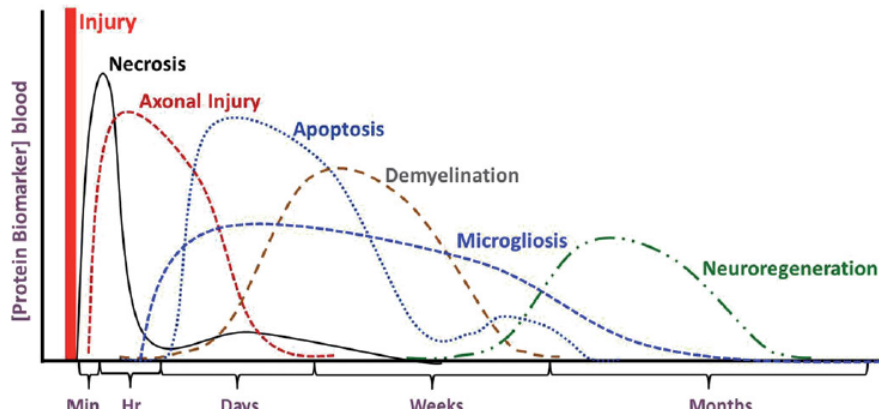




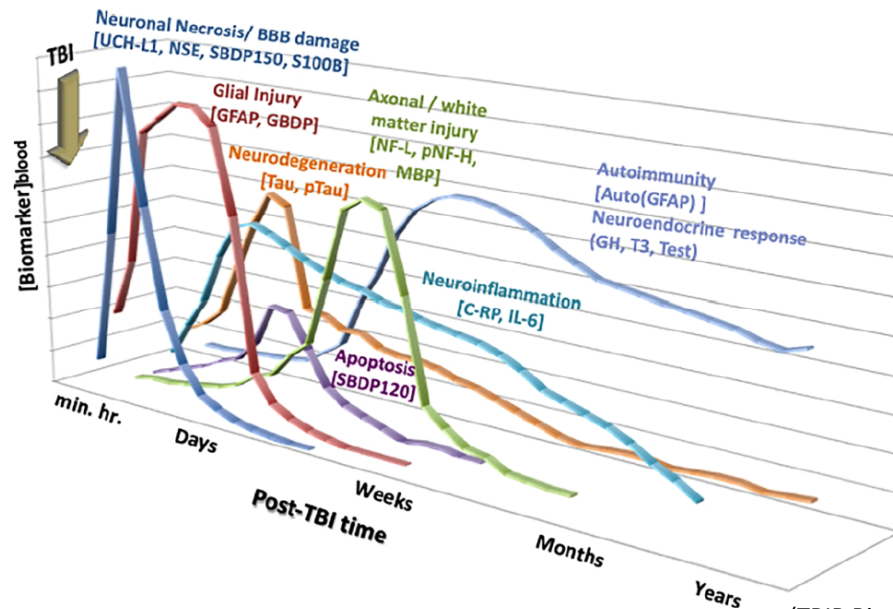
# \* Des biomarqueurs d'origine cellulaire différente



# \* Des biomarqueurs de cinétique différente

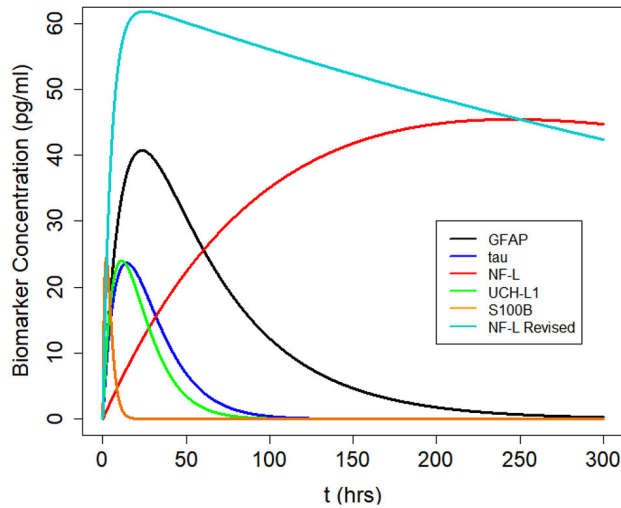


(Azizi *et al.*, 2021)



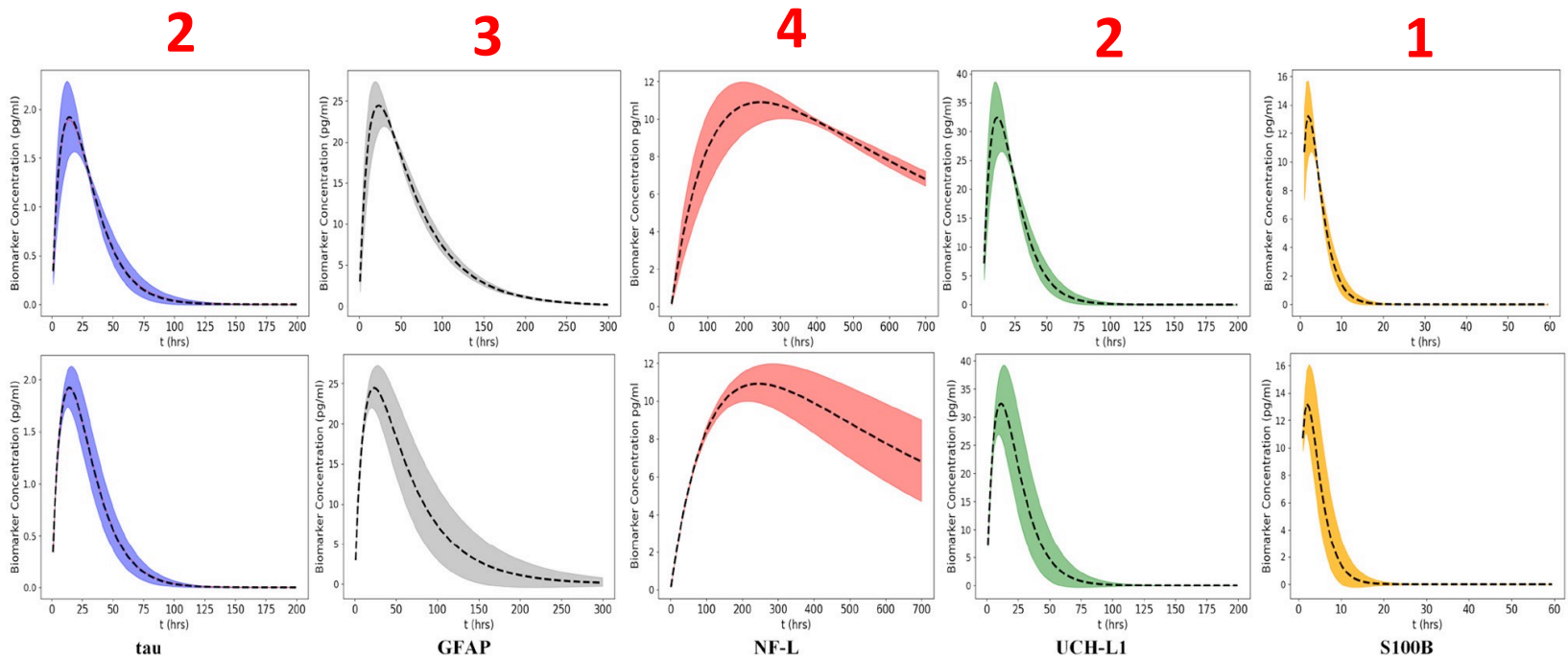
(TBIR Biospecimen / Biomarker Workgroup 2021)

# \* Des biomarqueurs à utiliser à des temps différents



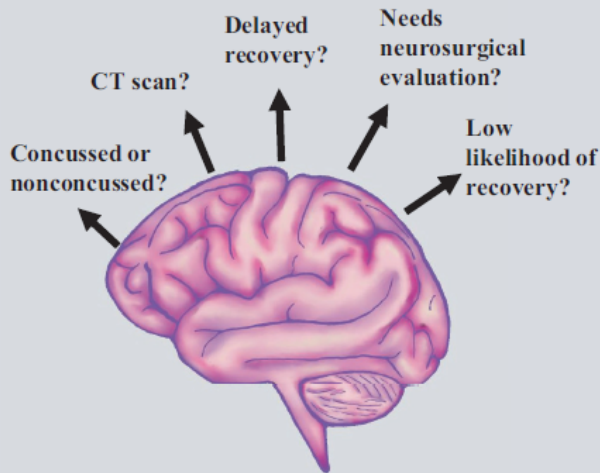
Biomarker	Normal plasma level pg/ml	$t_{1/2}$ hrs*	$T_{max}$ hrs*
S100B	45–80	1.5 <sup>†</sup>	2
UCH-L1	10–40	8	8
tau	1–5	10	8
GFAP	30–70	36	24
NF-L	6–20	500	240

(Azizi et al., 2021)



# \* Des biomarqueurs pour quelles réponses?

(Reece *et al.*, 2020)



~ **Rule-out ou recours au scanner?**

- lésions : quels types?

-  $\mu$  bleeding,  $\mu$  œdème...

- lésions IRM

~ **Recours neurochirurgical  
neuro-réanimation?**

~ **Pronostique:**

- sévérité des effets post-TCLs

- temps de retour à la normalité

- toujours commotionné?

Biomarker	Rivermead Cumulative Scores		
	r	R <sup>2</sup> (adjusted)	P value
GFAP	0.68	0.18	0.01 <sup>†</sup>
Tau	0.81	0.63	< 0.001 <sup>†</sup>
UCHL1	0.79	0.59	< 0.001 <sup>†</sup>
cfDNA	0.07	-0.08	0.81

(Lewis *et al.*, 2020)

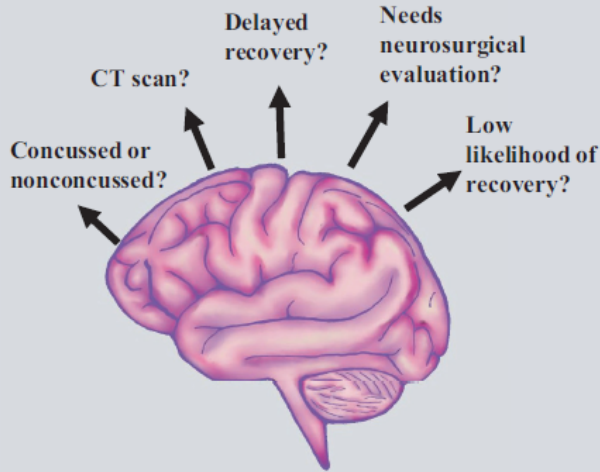
**Liens concentration et symptômes**

**à 1 mois / Rivermead Post Concussion**

**Symptoms Questionnaires (RPCSQ)**

# \* Des biomarqueurs pour quelles réponses?

(Reece *et al.*, 2020)



~ **Rule-out ou recours au scanner?**

- lésions : quels types?

-  $\mu$  bleeding,  $\mu$  œdème...

- lésions IRM

~ **Recours neurochirurgical  
neuro-réanimation?**

~ **Pronostique:**

- sévérité des effets post-TCLs
- temps de retour à la normalité
- toujours commotionné?

Biomarker	Rivermead Cumulative Scores		
	r	R <sup>2</sup> (adjusted)	P value
GFAP	0.68	0.18	0.01 <sup>†</sup>
Tau	0.81	0.63	< 0.001 <sup>†</sup>
UCHL1	0.79	0.59	< 0.001 <sup>†</sup>
cfDNA	0.07	-0.08	0.81

(Lewis *et al.*, 2020)

**Liens concentration et symptômes  
à 1 mois / Rivermead Post Concussion  
Symptoms Questionnaires (RPCSQ)**

Biomarqueurs du traumatisme crânien léger :  
aujourd'hui la protéine S100B et demain...?



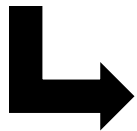
# La S100B en 2021

# \* Protéine S100B ?

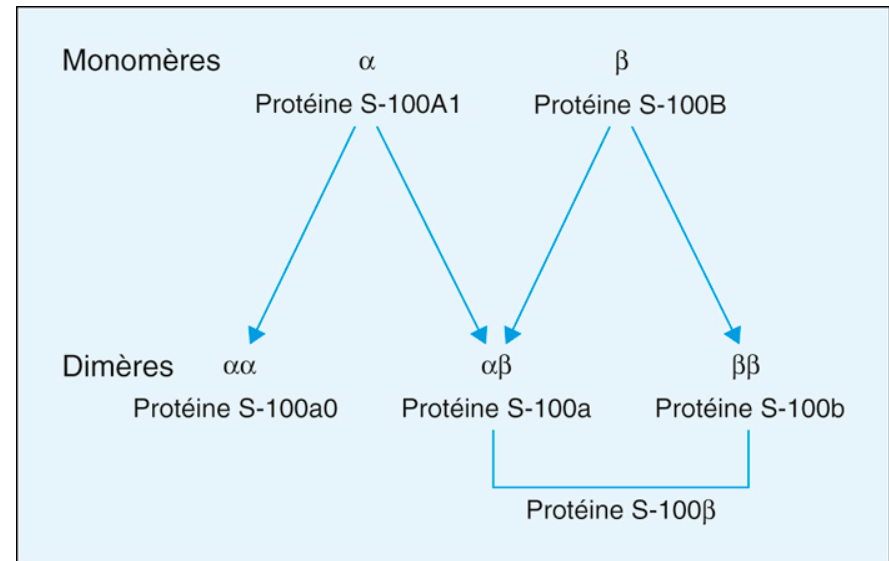
- Découverte sur extraits protéiques de cerveaux
- 21 kDa / **holoprotéine de 186 AA** / dimérique
- **S100** : solubilité dans solution saturée 100% de sulfate d'ammonium
- **B/beta** : avec au moins 1 sous-unité beta

Sous unité  **$\beta$**  : **forte expression cérébrale**

→ 75% de S100b ( $\beta\beta$ ), 25% de S100a ( $\alpha\beta$ )



Substance blanche  
Substance grise  
Gaine de Schwann



(Beaudeau *et al.*, 1999)

- Expression dans d'autres tissus : **manque de spécificité**



# \* Un acteur avant un biomarqueur

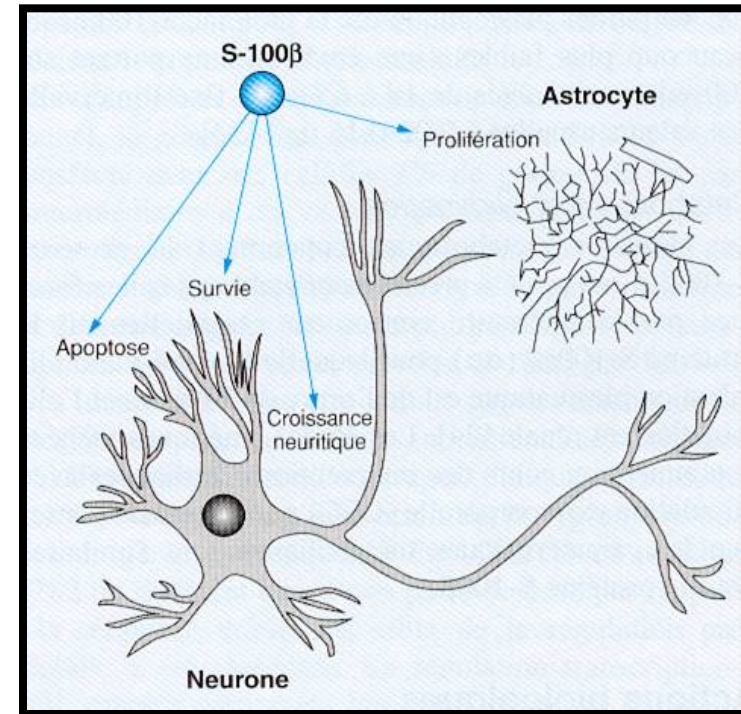
~ **Intracellulaire : fixation du calcium** => interaction avec protéines comme :

- Tubuline
- Protéine Tau      organisation structurale cellulaire,
- GFAP                cycle cellulaire ...
- p53 ...

~ **Extracellulaire : SNC**

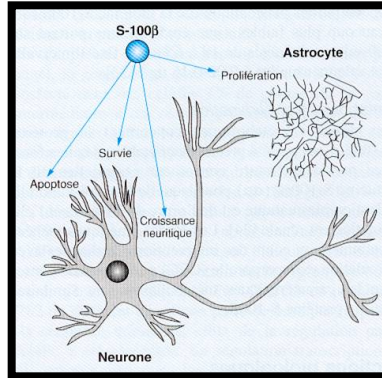
- Action **autocrine / paracrine**
- DAMP (Damage Associated Molecular Pattern)  
    **(alarmine)**  
Ligand du **RAGE**
- Fonction des **concentrations** et des **cellules cibles**

(neurone, astrocyte)

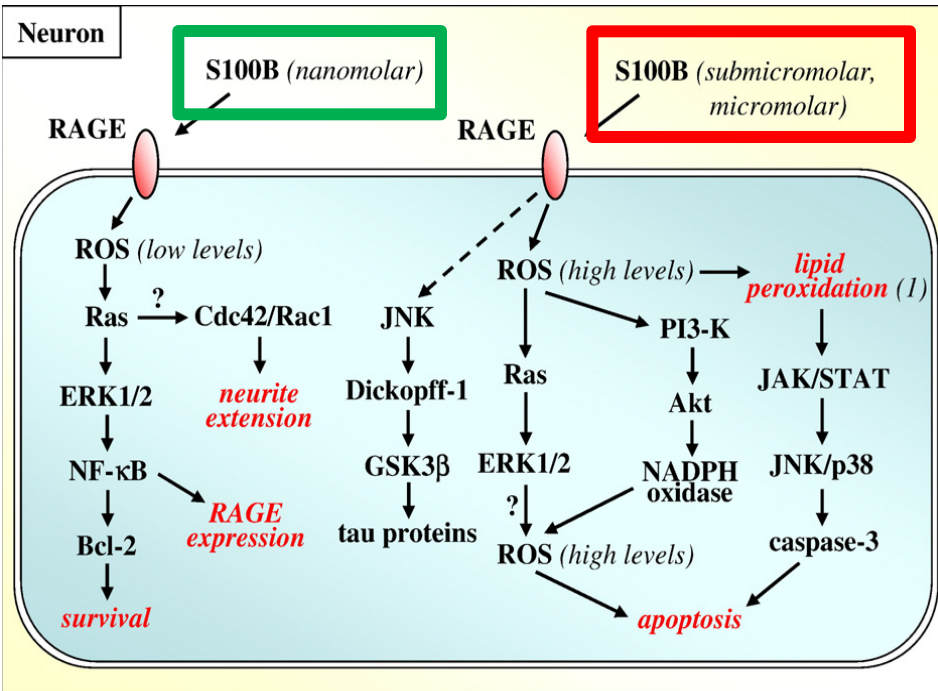


(Beaudeau et al., 2010)

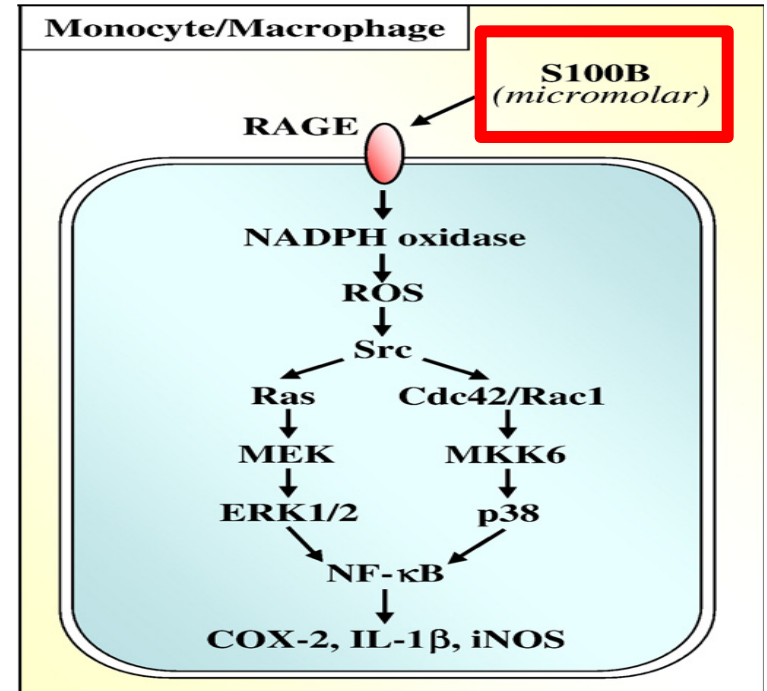
# \* Un acteur avant un biomarqueur



(Beaudeau et al., 2010)

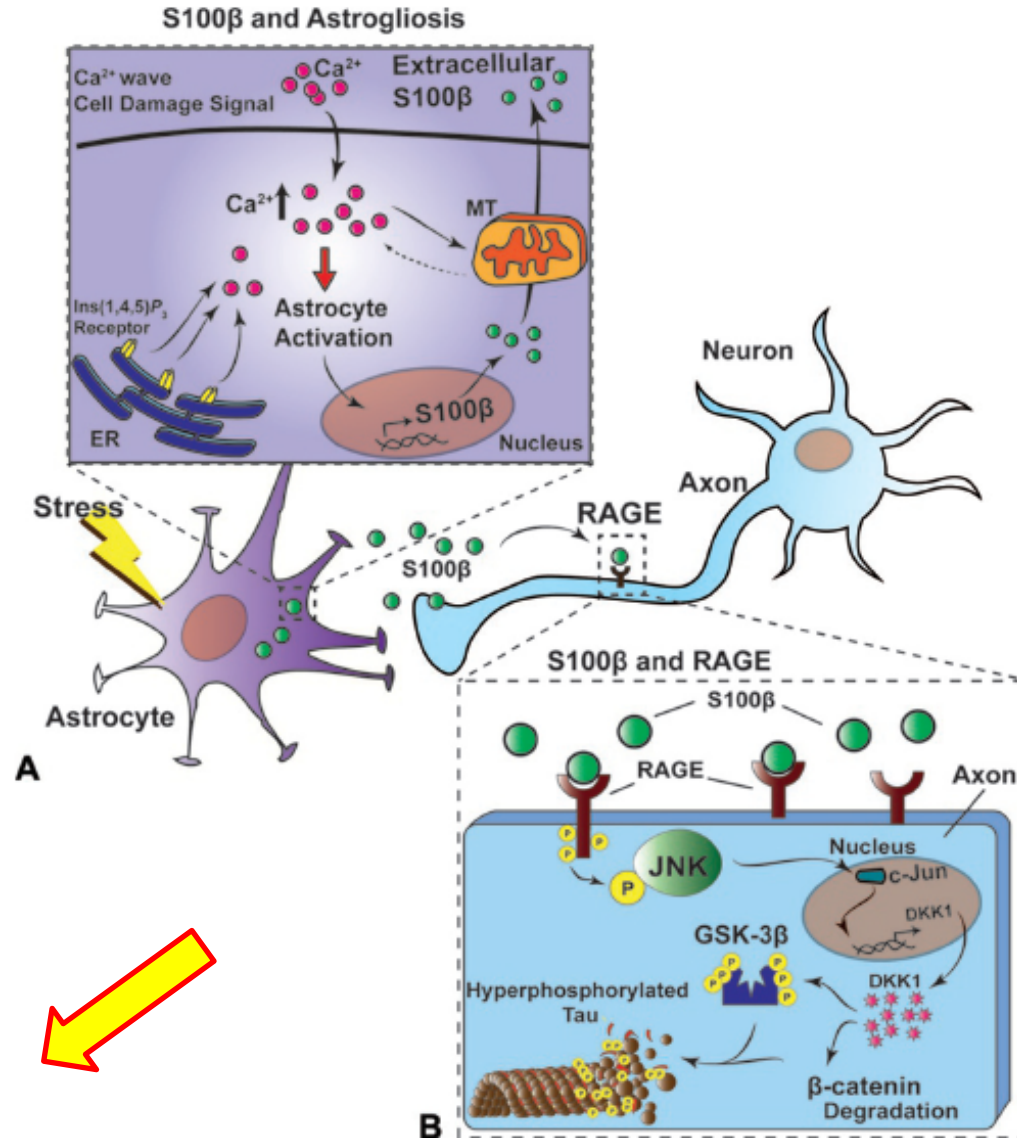


**atteinte neuronale**

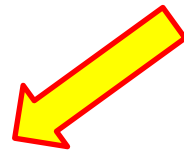


**inflammation / œdème**

# \* Des biomarqueurs mais pour certains, des acteurs du TCL



Encéphalopathie  
Chronique  
Post-traumatique



# \* Analytique

~ méthodes de dosage (sérum +++):

- support solide ELISA / radio-immunologie (Nichols®)

- immuno-chimiluminescence : **2 automates principaux**

Liaison® (Diasorin)

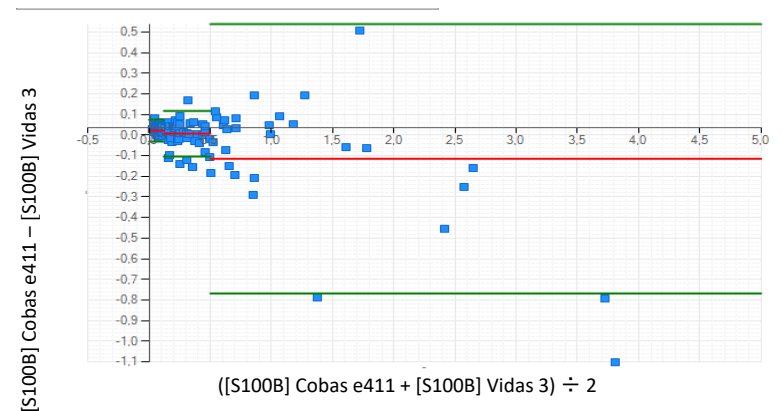
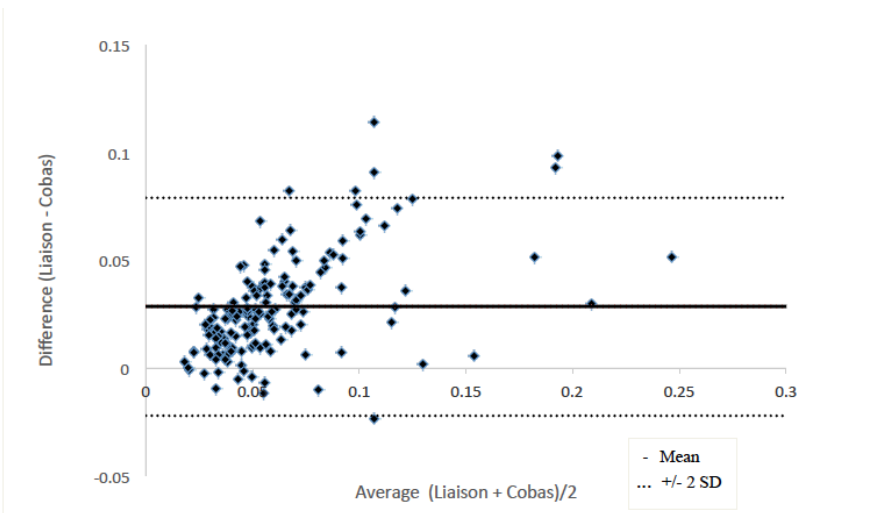
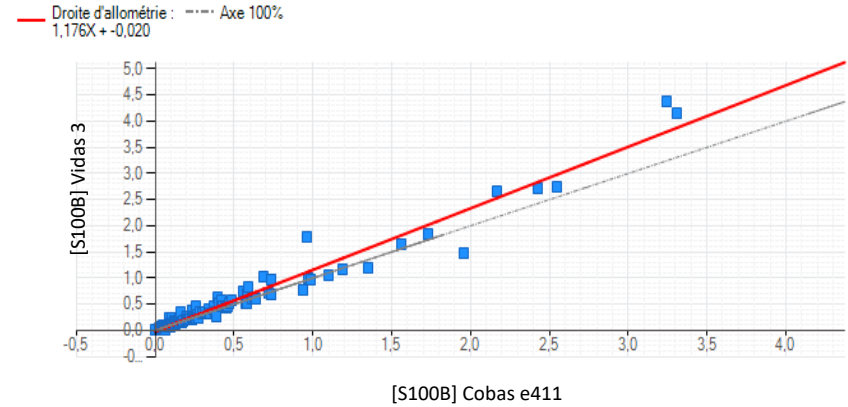
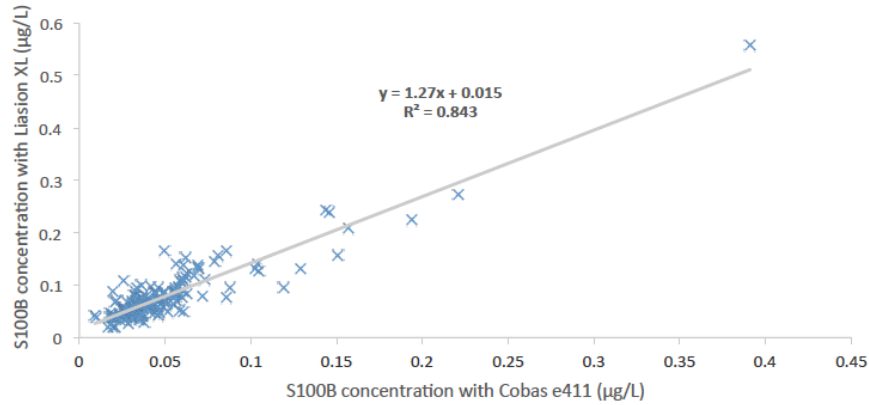
Cobas® (Roche Diagnostics)

**1 automate validé**

Vidas3® (Biomérieux) (Oris C. *et al.*, 2019)

	Diasorin methodology	Roche diagnostics methodology
Analyzer	Liaison®	Cobas®
Reagents	Diasorin Liaison® S100 kit	Roche Elecsys® S100 kit
Detection limit (µg/L)	0.02	0.005
Limit of linearity (µg/L)	30.0	39.0
Intra-assay coefficient of Variation (%)	6.4	2.1
Inter-assay coefficient of Variation (%)	8.5	2.8
Normal cut-off (µg/L)	< 0.15	< 0.10

# Corrélés mais non interchangeables

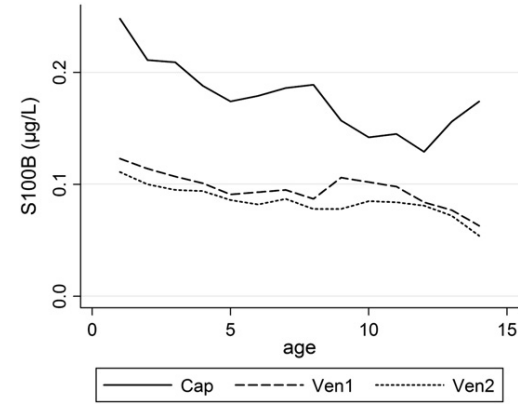


(Bouvier D et al., 2015)

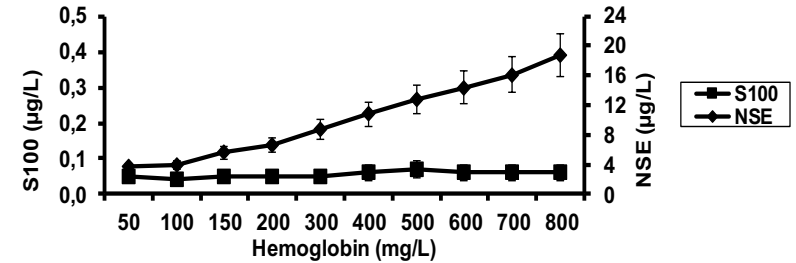
(Oris C et al., 2019)

# \* Pré-analytique

- Dosage validé : **sérum**
- **[S100B] Capillaire > [S100B] Veineux** (Astrand R *et al.*, 2011)



- **Pas d'influence de l'hémolyse** (Beaudeau JL *et al.*, 2000)

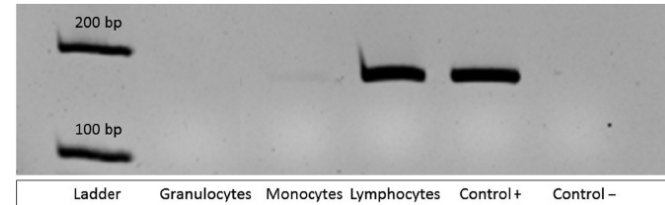


- **Fraction lymphocytaire**: x10 / fraction plasmatique (Bouvier D *et al.*, 2015)

- Stabilité après centrifugation:

- ✓ 48h à + 2-8° C
- ✓ 6 mois à -20° C
- ✓ 9 mois à - 80° C

(Oris C *et al.*, 2019)



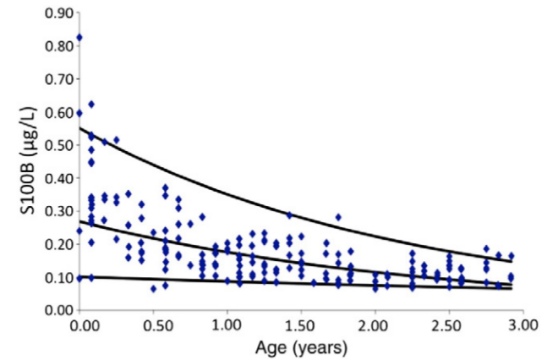
# \* Post-analytique

~ Pas de différence selon le **sexe chez l'adulte**

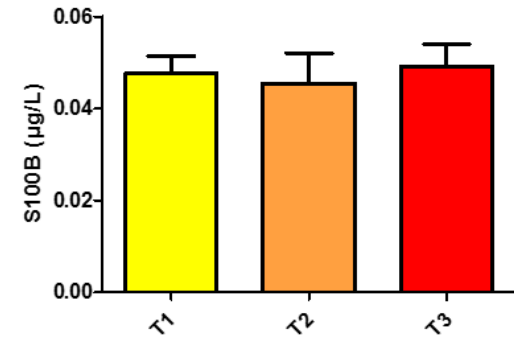
(Zongo T *et al.*, 2012)

~ Différence selon l'**âge chez l'enfant**

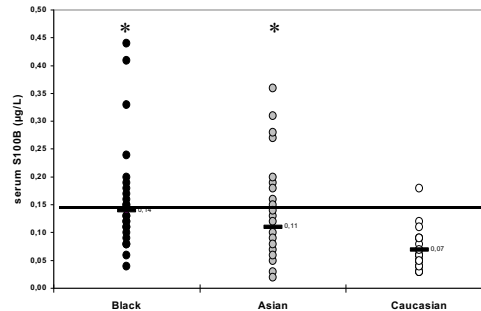
(Bouvier D *et al.*, 2011)



~ **Pas de différence** pendant la grossesse (Bouvier D *et al.*, 2015)



~ Augmentée si **pigmentation foncée** (production mélanocytaire / libération avec mélanine) (Ben Abdesselam C *et al.*, 2003)



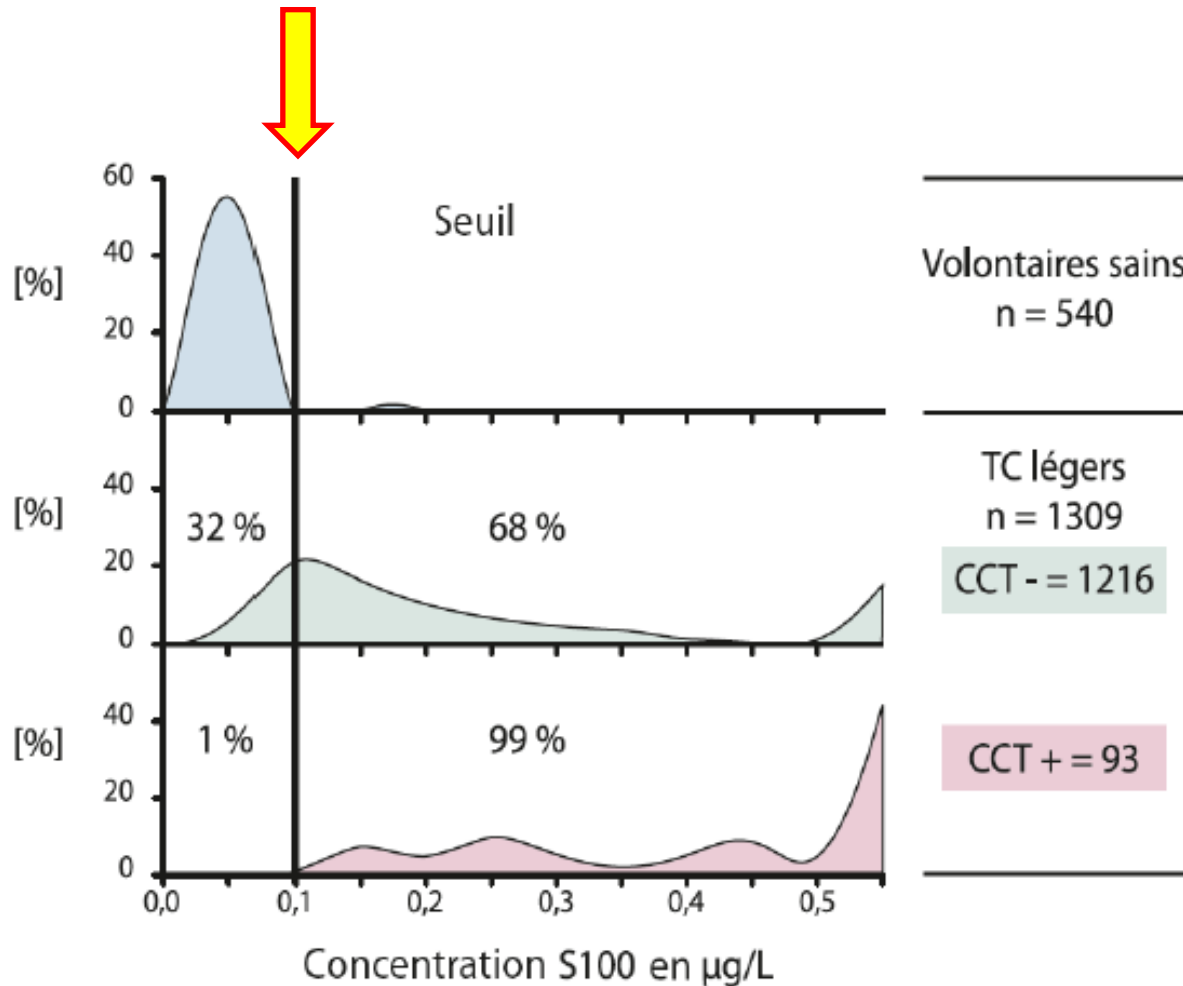
~ **Pas d'influence** de l'**alcoolisation** (même si > 1g/l)

(Cacagnile O *et al.*, 2012)



# \* 1<sup>er</sup> biomarqueur utilisé : la S100B

**Seuil 0,1µg/L** (Roche Diagnostics spécifique / Diasorin 0,15 µg/L)



**Sensibilité :** 100%  
**Spécificité :** 32%

**VPN:** 0,997  
**VPP:** 0,01

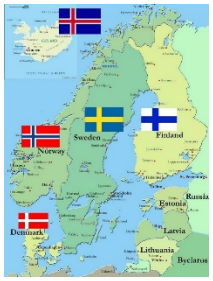
Scanners évités : 32%

**Marqueur d'exclusion**

**Robuste :**

- effectif différent
- à travers le monde

# \* Spécificité moyenne toujours retrouvée



Pays scandinaves (en routine)

Belgique (étude de faisabilité)



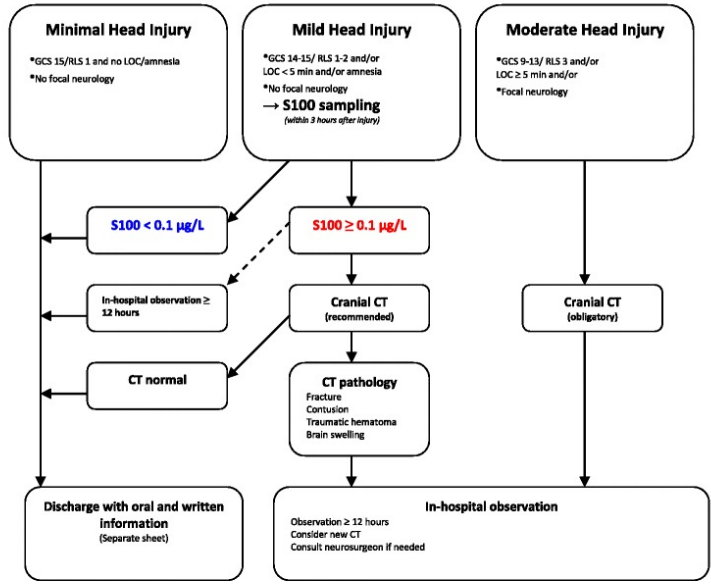
**Traumatic head injury (> 18 years) without risk factors**  
 Risk factors: Anticoagulants/haemophilia, clinical signs of skull fracture, seizure, shunt treatment, multiple injuries (=CT)

KCE REPORT 261Bs



## SYNTHÈSE

INTÉRÊT DES BIOMARQUEURS POUR EXCLURE LES LÉSIONS CÉRÉBRALES EN CAS DE TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER



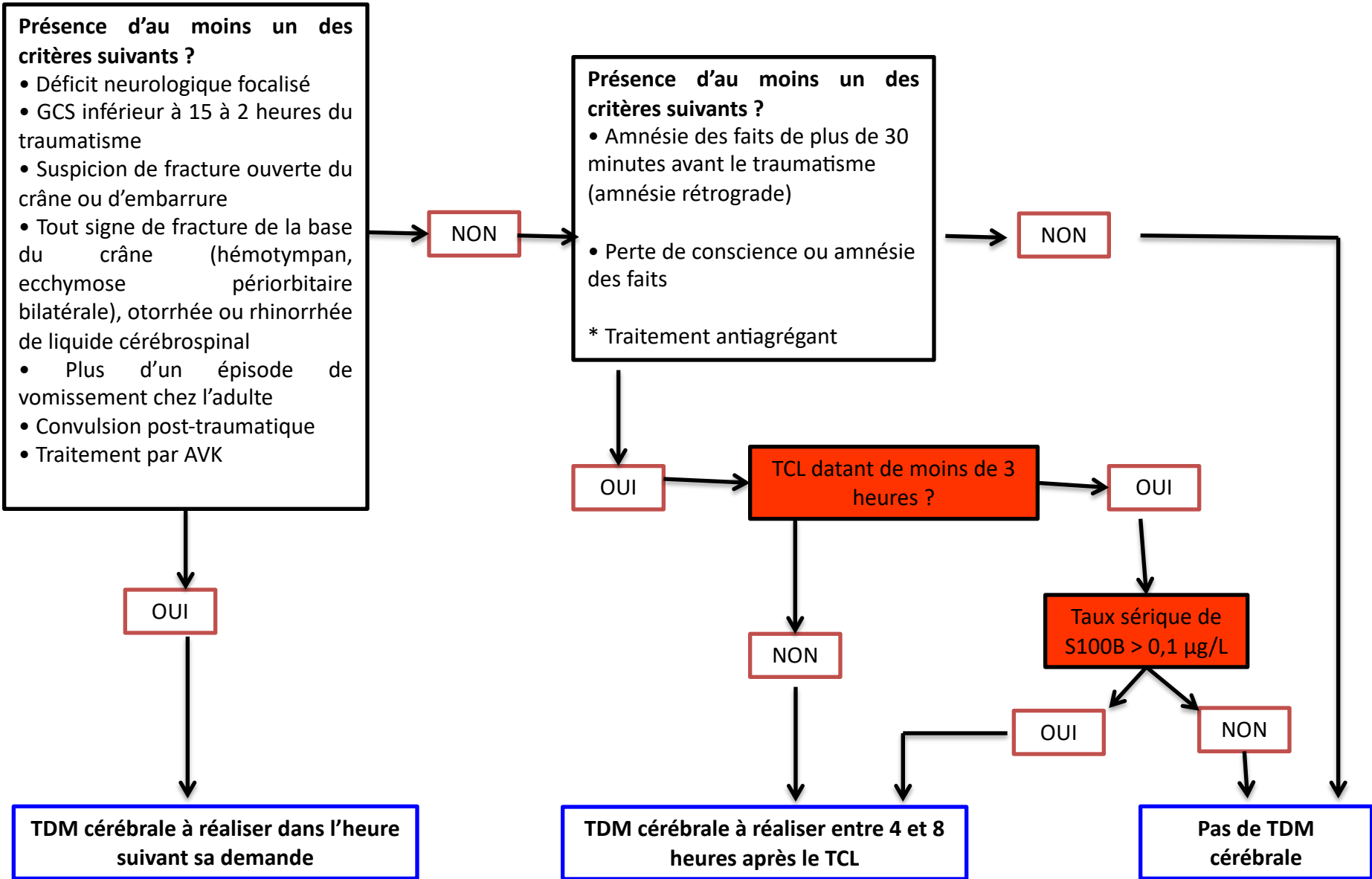
**VPN = 99% / Sen 100% Spé 28%**  
**Scanners évités : 32%** (Uden L *et al.*, 2015)

	Studies	Participants	Se	Sp	LR+	LR-
PANDOR 2011	9	2442	96.9 (91.4; 98.9)	42.0 (31.9; 52.8)	1.67 (1.40; 2.00)	0.07 (0.03; 0.21)
UPDATE KCE 2015	10	3795	96.9 (88.2; 98.7)	26.1 (18.2; 35.8)	1.30 (1.16; 1.45)	0.16 (0.06; 0.43)
ALL	19	6237	96.6 (92.3; 98.5)	33.0 (25.6; 41.4)	1.44 (1.28; 1.62)	0.10 (0.04; 0.23)

LR+: Positive Likelihood ratio; LR-: Negative Likelihood Ratio; Se: Sensitivity; Sp: Specificity

**VPN = 99 %**  
**Scanners évitables : 30,8%**

# \* Exemple d'un algorithme clinico-biologique

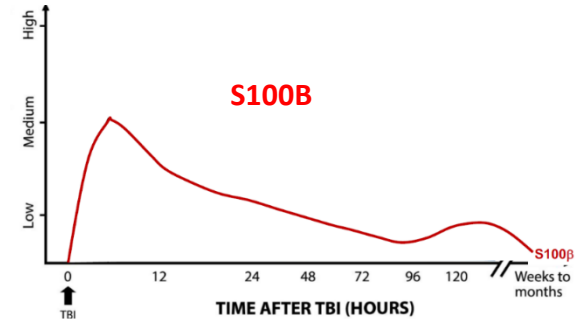


# \* Les limites de la S100B

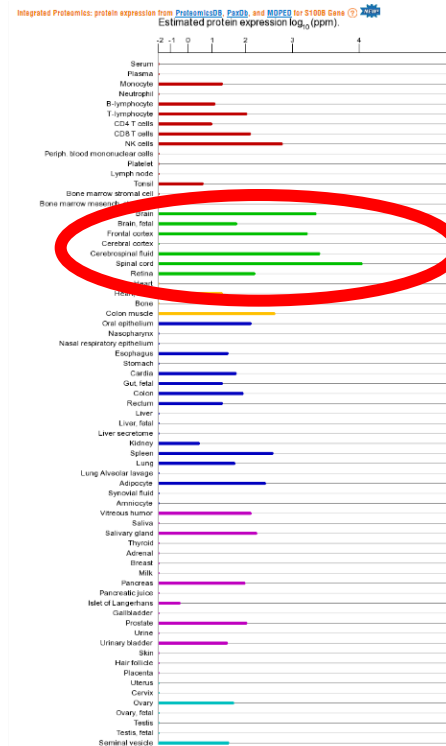
~ **demi-vie courte** : fenêtre d'utilisation 3h France / 6h Pays Scandinaves

~ **profil d'expression non spécifique**:

- spécificité à 30%
- pas chez patients avec d'autres traumatismes



T  
R  
O  
P  
O  
N  
I  
N  
E



S  
1  
0  
0  
B

# \* Hypothèses de travail pour optimiser spécificité

~ Garder la même sensibilité

~ Pistes

- **sexe ratio** : oui pour baseline sanguine S100B (comme UCH-L1, Tau)  
mais pas d'impact sur le seuil

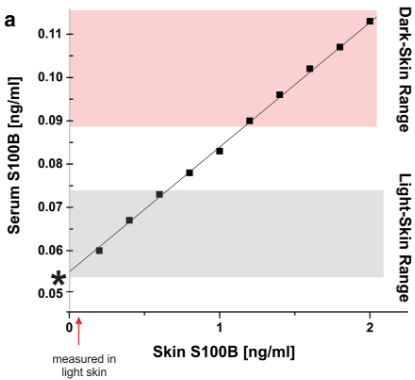
(Asken *et al.*, 2018)

- **prise d'alcool** : non même si >1 g/L

(Cacagnile *et al.*, 2012)

- **pigmentation de la peau** : oui pour S100B (comme UCH-L1)  
impact ? (FDA)

- **âge**: **personnes + 65 ans / nouveau-nés & enfants**



(Dadas *et al.*, 2016)

	Cutoff Value, $\mu\text{g/L}$		
	0.10	0.12	0.14
Sensitivity	99.1 (95.0–100)*	99.1 (95.0–100)	97.3 (92.3–99.4)
Specificity	12.2 (10.6–14.0)	19.7 (17.7–21.9)	26.8 (24.5–29.1)
Negative predictive value	99.4 (96.9–100)	99.7 (98.1–100)	99.2 (97.8–99.8)
Positive predictive value	8 (6.6–9.5)	8.6 (7.1–10.3)	9.2 (7.6–11.0)
LR+	1.13 (1.10–1.16)	1.24 (1.20–1.28)	1.33 (1.27–1.39)
LR-	0.07 (0.01–0.50)	0.04 (0.006–0.32)	0.06 (0.03–0.31)
No. of false-negative results	1	1	3
No. with clinically important traumatic brain injury among false negative results	0	0	0
CT scan potentially avoided, % <sup>†</sup>	12	19	25

LR+, Positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.  
\*Numbers in parentheses are 95% CI.  
<sup>†</sup>CT scan potentially avoided=number of patients with an S100-B measurement below the cutoff divided by the total number of samples.

(Zongo *et al.*, 2012)

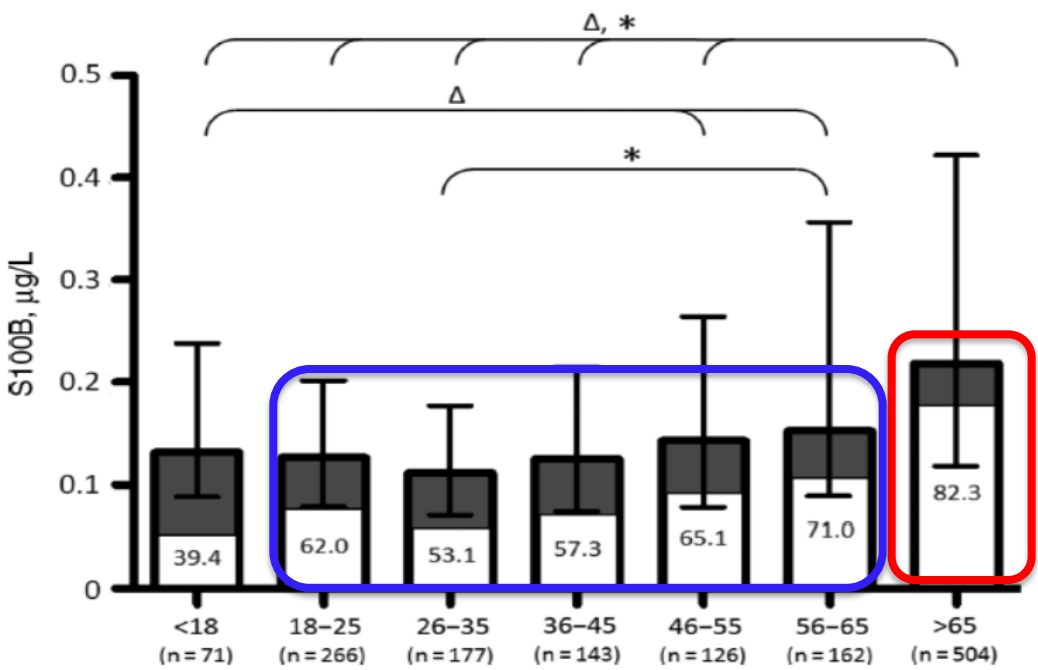
même tendance

pour NFL (Iverson *et al.*, 2019)

pour UCH-L1 et GFAP (Ward *et al.*, 2020)

\* Personnes + 65 ans ? (retour d'expérience de Juin 2014 à Janvier 2017 / n= 1449)

(Allouchery G *et al.*, 2018)



Variable	Healthy Volunteers	MHI (GCS, 13-15)	M/SHI (GCS, 3-12)
Total n	540	1309	55
Age, median (interquartile range), year	39 (29-49)*	47 (32-65)	47 (35-60)
Gender, n (%)			
Female	286 (53)	454 (35)	14 (25)
Male	254 (47)	855 (65)	41 (75)
Trauma history, n (%)			
Traffic accident	NA	237 (18)	15 (27)
Assault	NA	234 (18)	1 (2)
Fall	NA	783 (60)	33 (60)
Other	NA	55 (4)	6 (11)
Symptom, n (%)			
Amnesia	NA	395 (30)	16 (29)
Loss of consciousness	NA	450 (43)	31 (56)
Nausea	NA	299 (23)	8 (15)
Vomiting	NA	85 (6)	8 (15)
Vertigo	NA	402 (31)	3 (5)
Headache	NA	716 (55)	9 (16)
Intoxication, n (%)			
Due to alcohol	NA	587 (45)	24 (44)
Other	NA	20 (2)	1 (2)

~ Sens. 96,4% Spé.33,4% **VPN 99,6%**

~ 18 à 65 ans : **39,3%** de scanners évités

~ > 65 ans: **diminution du %age général car 18,7%**

(Biberthaler P *et al.*, 2006)

\* Une S100B **augmentant avec l'âge**

**Table 1.** S100B Concentration Levels According to Age

Age Group (years old)	<i>n</i>	S100B Median, µg/L (min; max; IQR)		<i>p</i> Value
65–69	138	0.183 (0.032; 4.18; 0.090–0.381)	0.184 (0.029; 7.74; 0.103–0.360)	<.001
70–74	160	0.187 (0.038; 3.77; 0.105–0.360)		
75–79	178	0.182 (0.029; 7.74; 0.109–0.343)		
80–84	239	0.235 (0.035; 5.40; 0.129–0.468)		
85–89	252	0.266 (0.032; 8.97; 0.128–0.486)		
90–94	154	0.317 (0.039; 3.52; 0.168–0.608)	0.255 (0.032; 8.97; 0.129–0.474)	
≥95	51	0.331 (0.086; 4.68; 0.179–0.700)	0.318 (0.039; 4.68; 0.178–0.609)	

\* Une **spécificité augmentée avec des seuils adaptés**

**0.11 µg/L : 65-80ans    0.15 µg/L : > 80ans**

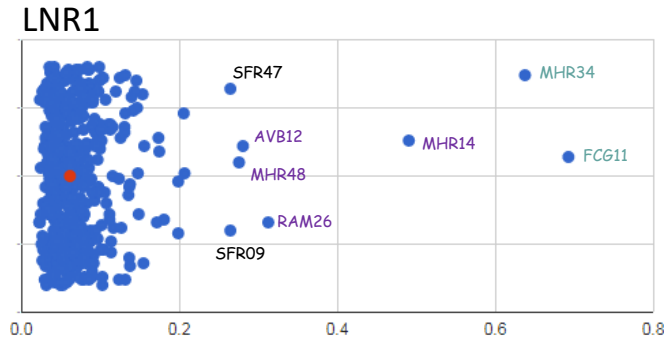
**Table 3.** Analysis of SE, SP, PPV, and NPV for the 2 Thresholds Tested on the 3 Age Categories

	Threshold of 0.10 µg/L					Optimal Threshold*				<i>p</i> Value†
	AUC (95% CI)	SE (95% CI)	SP (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	SE (95% CI)	SP (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	
All patients	0.71 (0.66–0.76)	100 (94.3–100)	19.7 (17.4–22.1)	6.6 (5.1–8.4)	100 (98.3–100)	/	/	/	/	/
65–79 yo	0.71 (0.61–0.82)	100 (81.5–100)	24.9 (21.0–29.1)	5.0 (3.0–7.7)	100 (96.8–100)	100 (81.5–100)	28.4 (24.3–32.8)	5.2 (3.1–8.1)	100 (97.2–100)	<.001
80–89 yo	0.75 (0.68–0.82)	100 (88.4–100)	18.2 (14.8–22.1)	7.4 (5.0–10.4)	100 (95.7–100)	100 (88.4–100)	34.3 (29.9–38.8)	9.0 (6.2–12.6)	100 (97.7–100)	<.001
≥90 yo	0.55 (0.45–0.65)	100 (78.2–100)	10.5 (6.6–15.8)	8.1 (4.6–13.0)	100 (83.2–100)	100 (78.2–100)	20.5 (15.0–27.0)	9.0 (5.2–14.5)	100 (91.0–100)	<.001



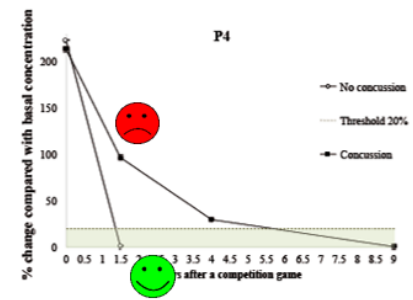
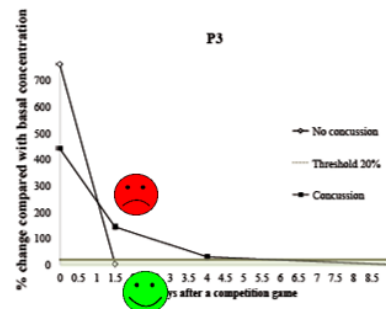
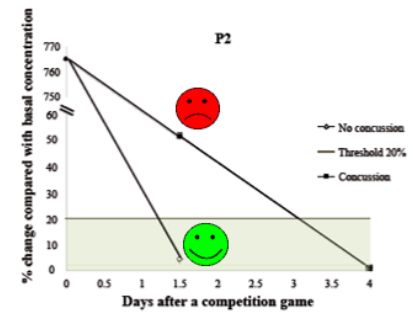
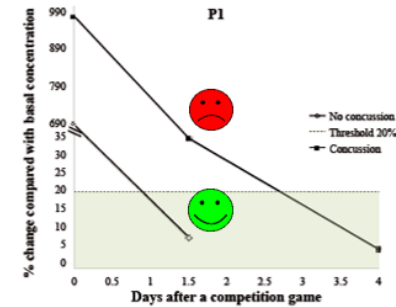
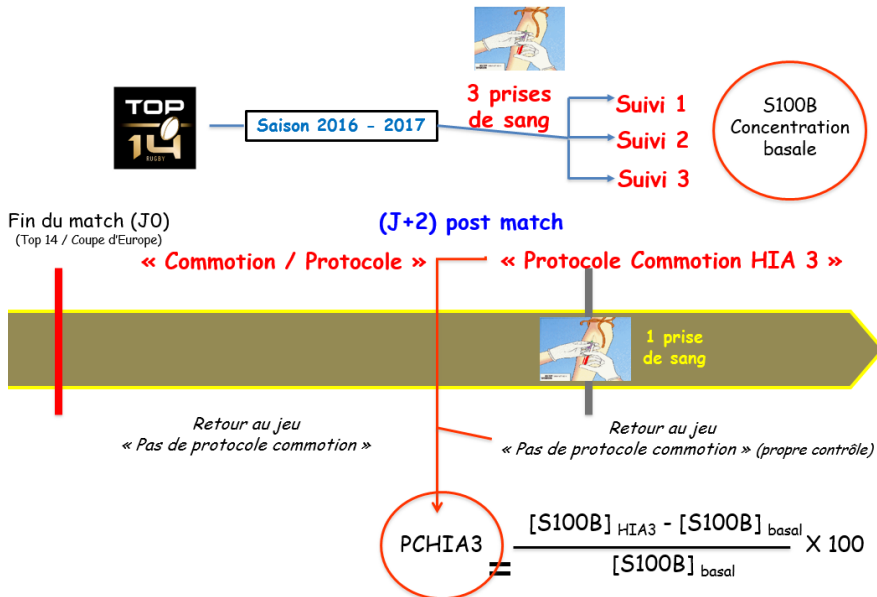
# \* Un exemple de personnalisation individuelle (Oris et al., soumis)

\* L'exemples des **rugbymen professionnels** : une S100B par joueur en baseline



~ Taux sérique médian de la protéine S100B : 0,06 µg/L

~ Valeurs variant entre 0,018 µg/L et 0,700 µg/L

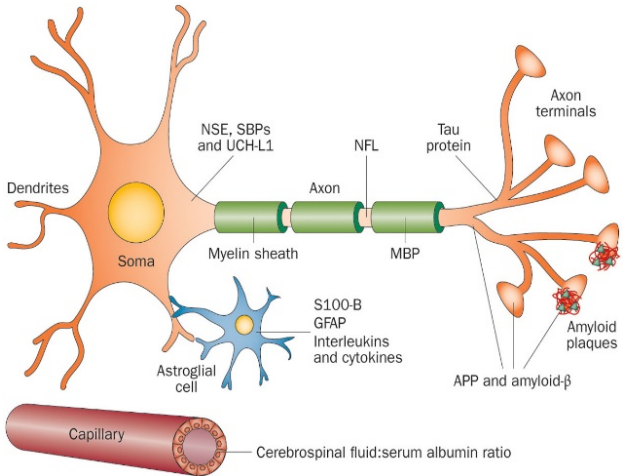


Biomarqueurs du traumatisme crânien léger :  
aujourd'hui la protéine S100B et demain...?



**Et demain?**

# \* D'autres biomarqueurs pour spécificité et fenêtre d'utilisation



(Kawata K *et al.*, 2016)

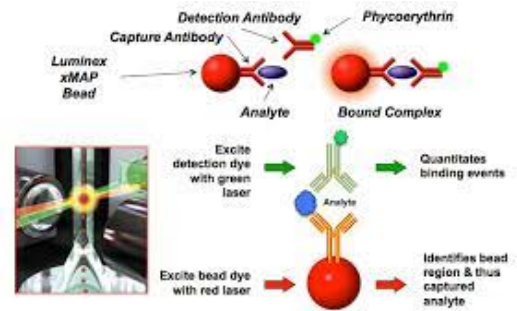
Blood biomarker profiles.

Biomarker	Mechanism	Primary Source	Extracerebral Source	Peak Serum Levels after a Concussion
S100β	Astrogliosis	Astrocyte Oligodendrocyte	Adipocytes Chondrocytes Cardiomyocytes Alveolar cells	1-3 h
NSE	Neuronal Damage	Neuron	Neuroendocrine cells, tumors	~12 h
GFAP	Glial Damage	Astrocyte	-	~24 h
T-Tau	Axonal Injury	Neuronal Axon	-	~1 h
A-Tau	Axonal Injury / proteolytic cleavage of T-tau	Neuronal Axon	-	~12 h
C-Tau	Axonal Injury / proteolytic cleavage of T-Tau	Neuronal Axon	-	-
OCLN	BBB disruption	BBB	Tight Junction in: Intestine Kidney liver lung	~8 h
SNTF	Axonal Injury	Neuron	-	12-36 h
UCH-L1	Neuronal Damage	Neuron	Lung tumors    Testis/ovary	~6h

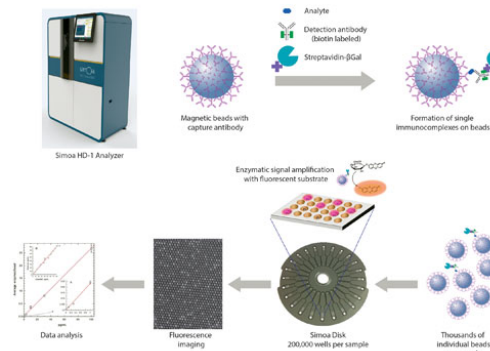
# \* Une technologie en progrès

## Diminution sensibilité analytique : du LCR au sang / Automatisation

### \* Multiplex (Luminex®)



### \* ELISA Digitale (Simoa®)



### \* ELISA capillaire (Ella®)



FIGURE 1. Just pick your assay, scan the carriage barcode, add samples and buffer, load the cartridge into Ella and go!

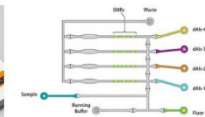


FIGURE 2. Ella splits each sample across 4 parallel, isolated microfluidic channels. Each channel has a single-plex immunoassay for a specific analyte, so there's no cross-reactivity.

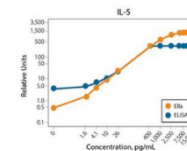


FIGURE 3. Comparison of dynamic range and sensitivity of a Simple Plex IL-5 assay vs. a commercial single-plex ELISA.



FIGURE 4. Simple Plex cartridge factory calibration compared to daily in-lab calibration. When you scan the cartridge barcode, it gives Ella the factory-calibrated standard curve for your assays.

## \* D'autres candidats biomarqueurs isolés

\* **NSE: Neuron Specific Enolase** (0,4 à 2,2 % protéines solubles du cerveau)

- : **sensible à l'hémolyse** / T+3h post TC (**Sen: 56%; Spé: 77%** & AUC =0,64 (**vs S100B= 0,88**))



\* **Neurofilament (NF) axonal** (Gatson JW *et al.*, 2014)

~ **Neurofilament Light NFL** / Medium NFM / Heavy NFH

~ Post TC : à **1 jour** / cut-off 110,5 µg/L pour **CT+ vs CT-** avec **Sen: 100 %** et **Spé : 100%**  
à **3 jour** / cut-off 77,5 µg/L avec **Sen: 100 %** et **Spé : 96,4%**



information jusqu'à **6 mois** (CT+ vs CT-)  
prédiction réduction substance blanche & grise

\* **Protéine Tau** (totale & phosphorylée)

~ phosphorylation Thréonines (181, 231) et Sérines (199, 235, 396 et 404)

~ **Ratio Phospho tau (Thr 231) / Tau totale** : AUC = 0,923 **CT+ vs CT-** à 24h (Rubenstein *et al.*, 2017)

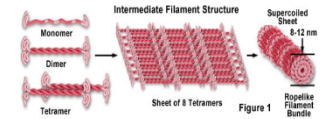


Tau totale à **6 jours** post TBI: **persistance de symptômes post-commotionnels** (Gill *et al.*, 2017)

# \* Un panel complémentaire de deux biomarqueurs

## ~ Glial Acidic Fibrillary Protein :

- principale protéine des filaments du cytosquelette des astrocytes +++
- **non totalement spécifique** (rate, moelle osseuse)



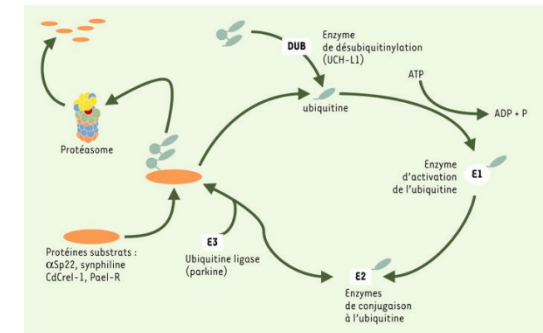
- intérêts dans
  - la différence diagnostique entre TC léger ou non
  - la prédiction d'une intervention neurochirurgicale post TC lors de TC avec **fracture osseuse** (AUC **S100B = 0,78** ; **GFAP = 0,84**)



(Jones *et al.*, 2017)

## ~ Ubiquitine carboxy-terminale Hydrolase L1 (UCH-L1)

- Enzyme de la voie du protéasome impliquée dans le recyclage de l'ubiquitine
- abondante du neurone (1-5% des protéines solubles du cerveau)

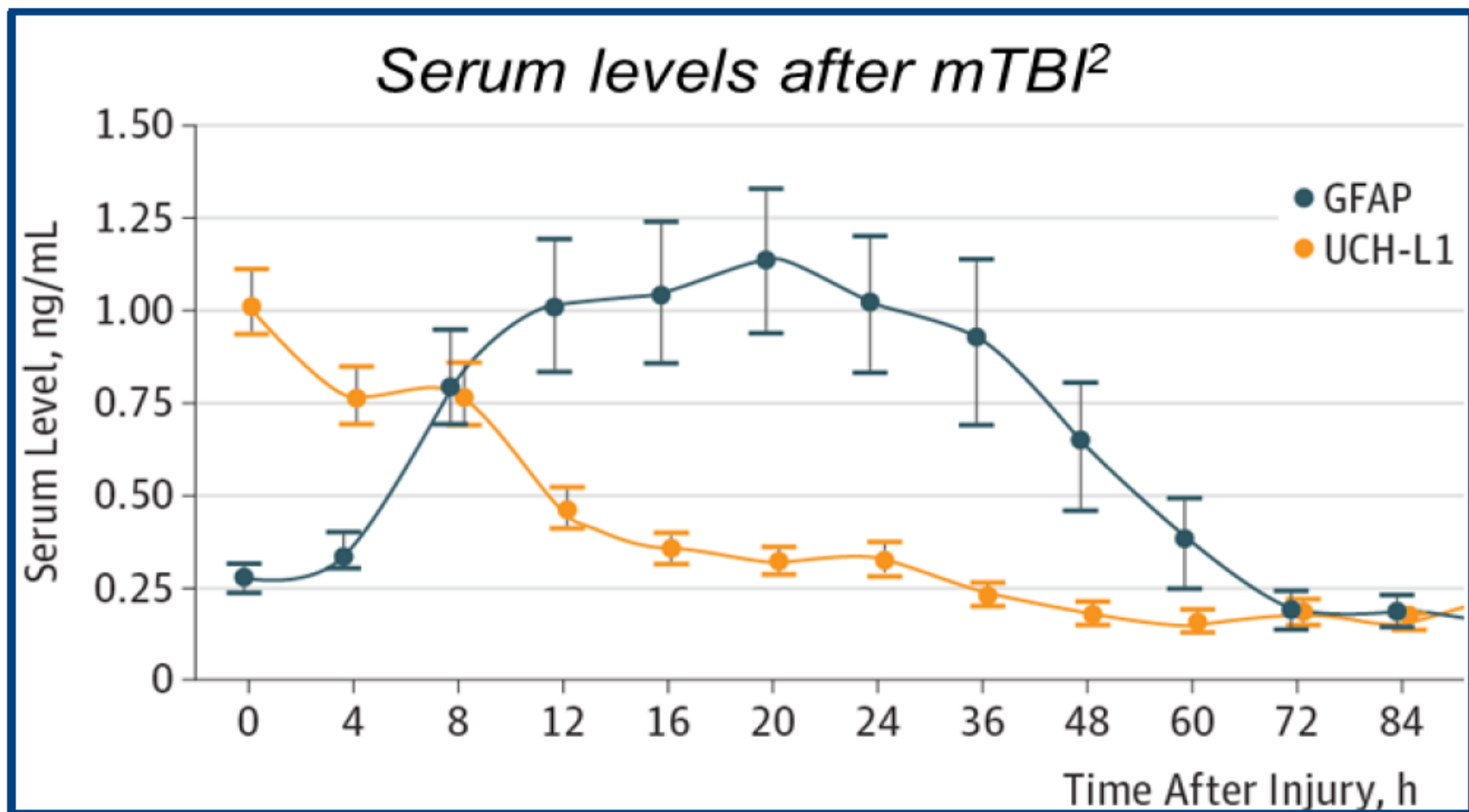


(Shajjouei *et al.*, 2017)

- méta-analyse : **T+4h** / cut-off 0,04 µg/L avec **Sen: 100 %** et **Spé: 39%** AUC = **0,62 à 0,79**



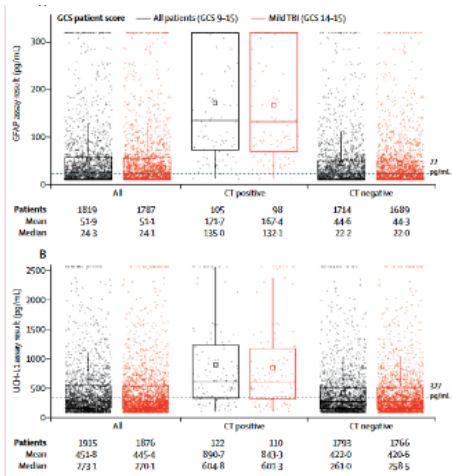
~ Une cinétique complémentaire





# \* L'étude ALERT-TBI (GFAP /UCH-L1)

~ Une fenêtre d'utilisation jusqu'à 12h



	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
GCS 9-15 (n=1959)	0.976 (0.931-0.995)	0.364 (0.342-0.387)	0.095 (0.079-0.112)	0.996 (0.987-0.999)
GCS 14-15 (n=1920)	0.973 (0.924-0.994)	0.367 (0.345-0.390)	0.088 (0.073-0.105)	0.995 (0.987-0.999)
Neurosurgically manageable lesions (n=8)	1.00 (0.631-1.00)	0.344 (0.323-0.365)	0.006 (0.003-0.012)	1.00 (0.995-1.00)

Data in parentheses are 95% CIs. PPV=positive predictive value. NPV=negative predictive value. LRP=likelihood ratio positive. LRN=likelihood ratio negative

Table 3: Performance of UCH-L1 and GFAP assay for predicting intracranial injury on head CT scan

~ Performances (n=1920)

(Bazarian et al., 2018)

Sens : **97,3 %**, VPN : 99,5% / Spé : **36,7%**  
 AUC TBI vs Contrôle: 0,94 et CT+ vs CT- 0,88  
**Réduction 30% scanner**

~ Des limites partagées sur l'âge

- 25,7% (504/1956) > 65 ans
- Sens 100% mais Spé à **13,1%** (**44,2 % < 65 ans**)

(Ward et al., 2020)

# \* Développement du POCT

Lab. Central : faible activité

En délocalisée aux urgences (corrélation Lab. Central)

Réseau GHT



**2021** : FDA Clearance (510-k) - 01/21  
Marquage CE - 09/21

## \* L'étude TRACK-TBI (GFAP)

(Yue *et al.*, 2019)

~ Des performances vis-à-vis de l'IRM

- n=450 / GCS:14-15

- AUC=0,777 CT-IRM+ (414.4 pg/mL)

vs CT- IRM- (74 pg/mL)

## \* L'étude ALERT-TBI (GFAP/UCHL1)

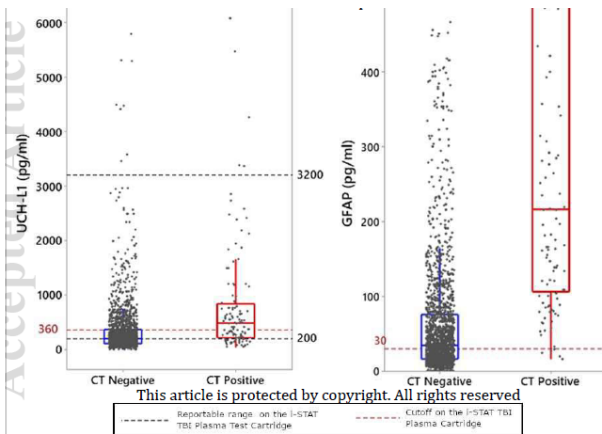
**Sens 95,8% / Spé 40,4%**

VPN 0,993

12h CT+ vs CT - (n=1918)

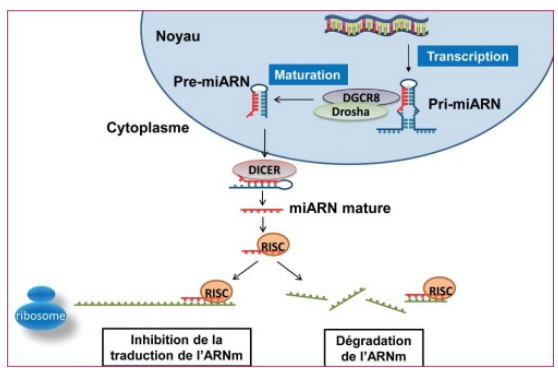


(Bazarian *et al.*, 2021)



# \* Les nouveaux candidats

## ~ miRNA



(Jacovetti & Regazzi 2019)

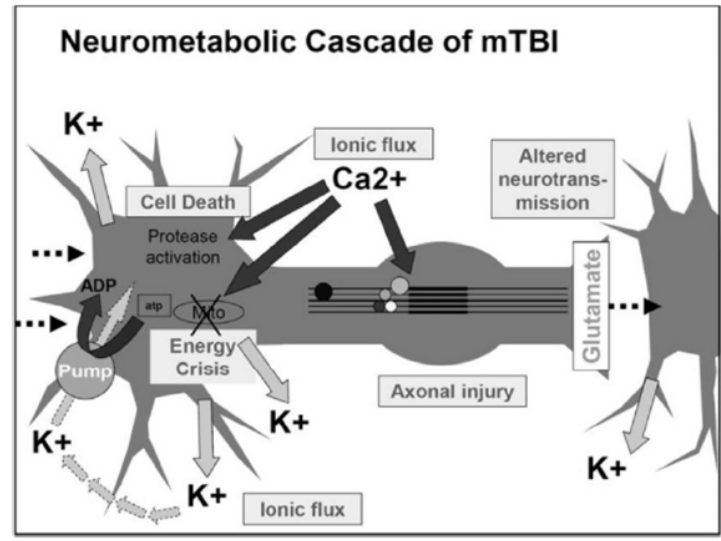
- 6 miRNA enrichis 70 à 320 fois dans cerveau
- miR-124-3p, miR-219-5p, miR-9-5p  
miR-9-3p, miR-137 et miR-128-3p

- **TBI vs. contrôle Spé 100% Sen 90%**  
cible des miR dans organes avec complication TBI (Grant et al., 2020)

Sample	microRNAs	TBI patients
Plasma	miR-765, miR-16, miR-92a	Mild and severe
Plasma	miR-142-3p, miR-423-3p	Mild, moderate, and severe
Plasma	miR-23b	Severe
Serum	miR-1255b, miR-151-5p, miR-194, miR-195, miR-199a-3p, miR-20a, miR-27a, miR-27b, miR-30d, miR-328, miR-362-3p, miR-381, miR-486, miR-505*, miR-625*, miR-638, miR-92a, miR-451, miR-1291, miR-130b, miR-19a, miR-20a, miR-296, miR-29c, miR-339-3p, miR-579, miR-601, miR-660, miR-9*	Mild, moderate, and severe
Serum	miR-425-5p, miR-502, miR-21, miR-335	Mild and severe
Serum	miR-93, miR-191, miR-499	Severe
CSF	miR-9	Severe
CSF	miR-451, miR-328, miR-362-3p, miR-496	Severe
CSF	miR-141, miR-257, miR-181*, miR-27b*, miR-493-5p, miR-30b, miR-1289, miR-431*, miR-193b*, miR-409-3p, miR-1207, miR-33b, miR-933, miR-446b	Severe
CSF	miR-182-5p, miR-221-3p, miR-26b-5p, miR-320c, miR-29c-3p, miR-30a-5p	Severe pediatric TBI
Saliva	miR-182-5p, miR-221-3p, miR-26b-5p, miR-320c, miR-29c-3p, miR-30a-5p	Severe pediatric TBI
Saliva	miR-320c-1, miR-133a-5p, miR769-5p, miR1307-3p, let-7a-3p, miR829, let-7b-5p	Children with Post-concussion symptoms (PCS)

miRNA\* - The 5' RNA strand of the miRNA duplex that is complementary to the mature mRNA is shown with a star symbol (miRNA\*).

## ~ Métabolites



↻ Séquencage Haut Débit  
- méthodes dosage pas adaptées à l'urgence  
↻ LC-SM-SM

\* Etirement axonal:  
sortie K<sup>+</sup> / entrée Na<sup>+</sup> ⇒ entrée Ca<sup>2+</sup>

Activation pompe ionique ATP dépendante  
- Activation glycolyse / production lactique  
- Altération mitochondriale / Crise énergétique

Hypermétabolisme cérébral : **N-acétyl aspartate**, **myo-inositol**, **glycérophospholipides**, **choline...**

(Song et al., 2019)

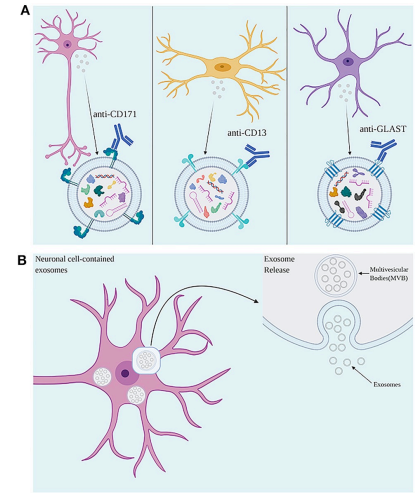
# \* Des nouvelles matrices:

## ~ Les vésicules extracellulaires (Guedes *et al.*, 2020)

Vésicule cargos - protéines (GFAP, UCH-L1, NFL, T tau, P tau...)  
- miR, lipides, métabolites...

Message entre cellules

Signature origine GLAST1 ou EAAT2 (astrocytes) / Isolement puis dosage



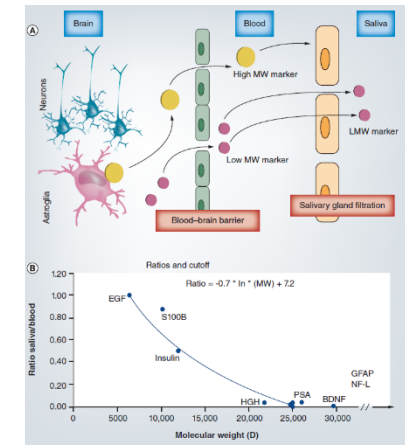
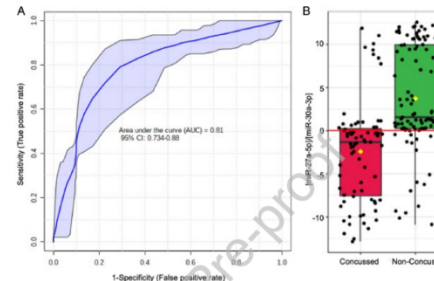
## ~ La salive

~ Moins traumatique / Attention au PM des candidats

~ Pédiatrie : **diagnostic** (Hicks *et al.*, 2018)

~ Adulte: **commotion sportif** (Hicks *et al.*, 2021)

ratio miR-27a-5p / miR-30a-3p  
AUC: 0,81 Sens 82,4% Spe 73,3%



(Dadas A *et al.*, 2018)

~ **Méta-analyse:** 4 articles miRNA (5 à 21)

(Porteny *et al.*, 2021)

5 articles (mélatonine, alpha amylase, cortisol, S100B, NSE, GFAP)

2 VEC (profil Alzheimer / inflammation)



- ~ **Biomarqueurs :** Valeur ajoutée dans prise en charge du TCL  
  
Réponse à la question posée si **dialogue clinico-biologique**
  
- ~ **Aujourd'hui :** **S100B**  
  
Retours d'expérience pour biomarqueurs en général  
  
**Seuils spécifiques/ Médecine Personnalisée**
  
- ~ **Futur:**  
  
**Nouveaux biomarqueurs**  
  
**Nouvelles matrices**  
  
**Nouvelles technologies**

Biomarqueurs du traumatisme crânien léger :  
aujourd'hui la protéine S100B et demain...?



# Merci de votre attention





Les Biologistes  
Médicaux

**BIO MED** · j **2021**  
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

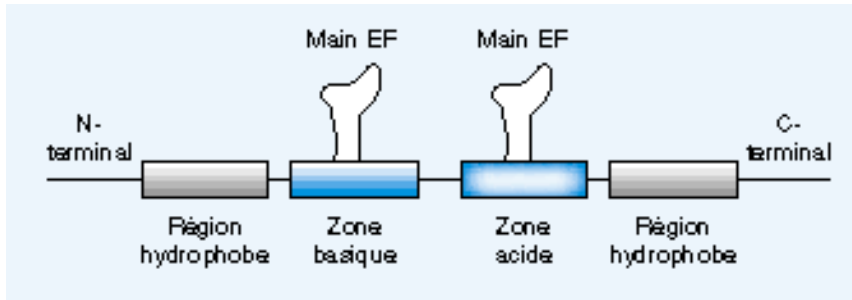




~ Superfamille des **calciprotéines**

-> **motif « main EF »**

600 membres (calmoduline, troponine ...)

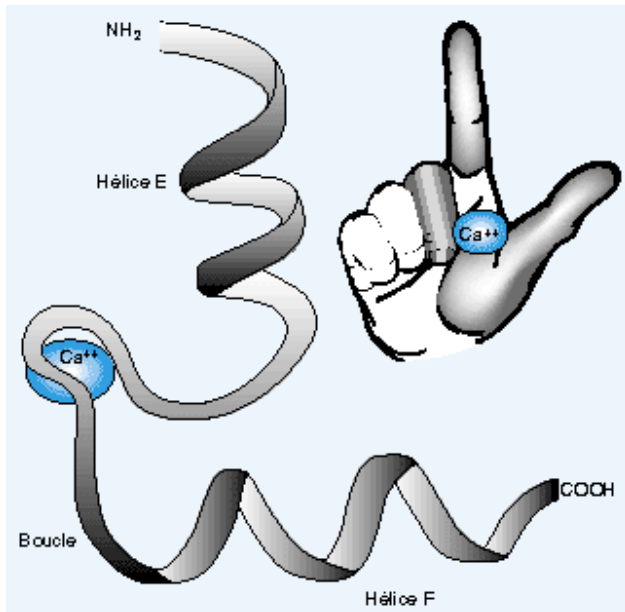


~ Famille des **protéines S100**

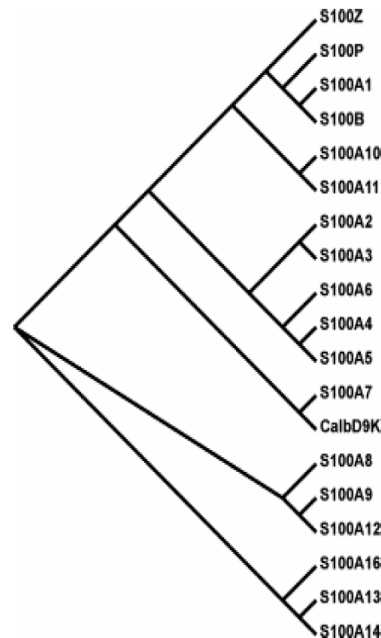
25 membres

homologie de la structure primaire (28-55%)

S100B sur chromosome 21 (21q22) / ~~12~~



(Beaudeau *et al.*, 1999)



(Marenholz *et al.*, 2004)

# \* Hypothèses de travail pour optimiser spécificité

~ Garder la même sensibilité

~ Pistes

- **sexe ratio** : oui pour baseline sanguine S100B (comme UCH-L1, Tau)  
mais pas d'impact sur le seuil

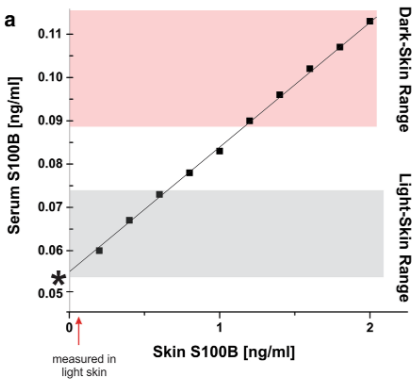
(Asken *et al.*, 2018)

- **prise d'alcool** : non même si >1 g/L

(Cacagnile *et al.*, 2012)

- **pigmentation de la peau** : oui pour S100B (comme UCH-L1)  
impact ? (FDA)

- **âge**: personnes + 65 ans / **nouveau-nés & enfants**



(Dadas *et al.*, 2016)

	Cutoff Value, $\mu\text{g/L}$		
	0.10	0.12	0.14
Sensitivity	99.1 (95.0–100)*	99.1 (95.0–100)	97.3 (92.3–99.4)
Specificity	12.2 (10.6–14.0)	19.7 (17.7–21.9)	26.8 (24.5–29.1)
Negative predictive value	99.4 (96.9–100)	99.7 (98.1–100)	99.2 (97.8–99.8)
Positive predictive value	8 (6.6–9.5)	8.6 (7.1–10.3)	9.2 (7.6–11.0)
LR+	1.13 (1.10–1.16)	1.24 (1.20–1.28)	1.33 (1.27–1.39)
LR-	0.07 (0.01–0.50)	0.04 (0.006–0.32)	0.06 (0.03–0.31)
No. of false-negative results	1	1	3
No. with clinically important traumatic brain injury among false negative results	0	0	0
CT scan potentially avoided, % <sup>†</sup>	12	19	25

LR+, Positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.  
\*Numbers in parentheses are 95% CI.  
<sup>†</sup>CT scan potentially avoided=number of patients with an S100-B measurement below the cutoff divided by the total number of samples.

(Zongo *et al.*, 2012)

même tendance

pour NFL (Iverson *et al.*, 2019)

pour UCH-L1 et GFAP (Ward *et al.*, 2020)

# \* Traumatisme crânien léger de l'enfant

~ **5-8%** des consultations aux urgences pédiatriques

~ Malgré critères cliniques : encore trop de scanner

~ **Scanner irradiant chez l'enfant**

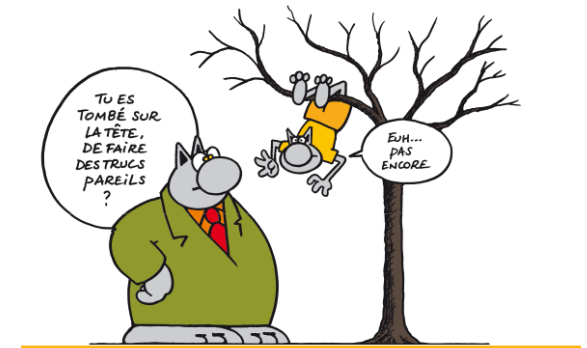
✓ Tumeur cérébrale, leucémie : **x 3**

✓ Etude australienne (11 millions d'enfants) : **x 2.44**

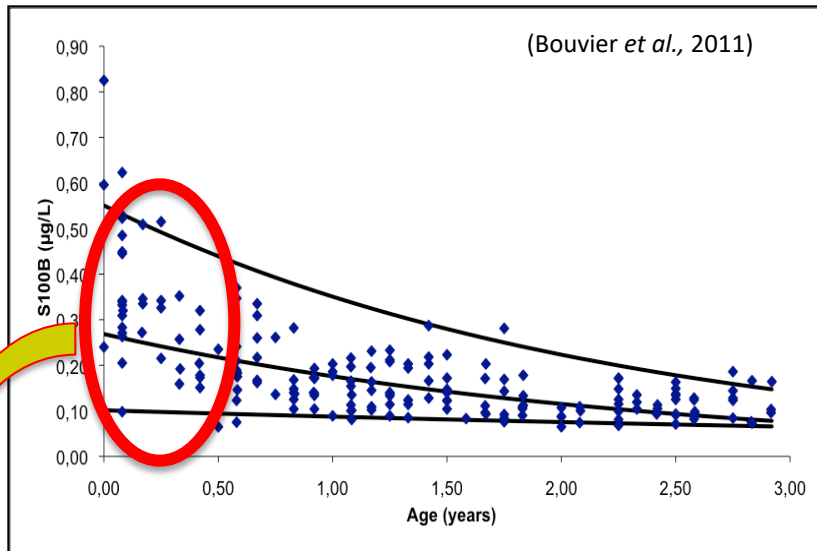
~ Parfois nécessité de **sédation** pour permettre le scanner

~ **93%** enfants : pas de lésion cérébrale au scanner

~ Hospitalisation et surveillance clinique = coûts +++



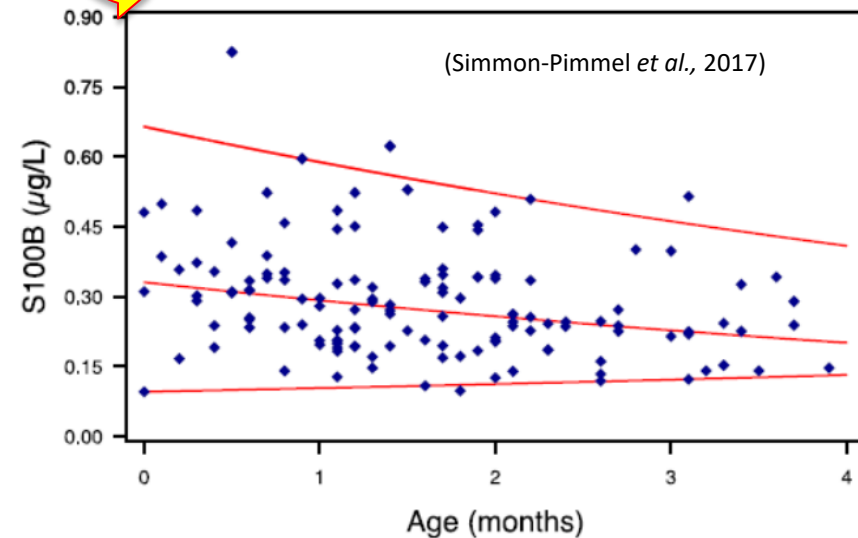
# \* Nouveau-nés & Enfants



Age group	n	S100B µg/L		
		Mean	SD	95th percentile
0–3 months	24	0.38	0.17	0.62
4–6 months	14	0.28	0.10	0.35
7–9 months	20	0.21	0.08	0.34
<b>4–9 months</b>	<b>34</b>	<b>0.23</b>	<b>0.09</b>	<b>0.35</b>
10–12 months	17	0.18	0.05	0.26
13–15 months	20	0.15	0.05	0.22
16–18 months	19	0.16	0.06	0.23
19–21 months	13	0.14	0.04	0.22
22–24 months	12	0.13	0.06	0.18
13–18 months	39	0.16	0.05	0.23
19–24 months	25	0.13	0.05	0.22
13–24 months	64	0.16	0.05	0.23
<b>10–24 months</b>	<b>81</b>	<b>0.16</b>	<b>0.05</b>	<b>0.23</b>
<b>25–36 months</b>	<b>47</b>	<b>0.11</b>	<b>0.03</b>	<b>0.17</b>
<24 months	139	0.21	0.12	0.49
>24 months	97	0.11	0.03	0.18
<36 months	186	0.18	0.12	0.45
>36 months	50	0.11	0.03	0.18

~ **pas de différence** entre garçon et filles

~ **concentration sérique** de S100B **inversement corrélée** au **périmètre crânien théorique** ( $r=0,96$ ;  $p<0,001$ )

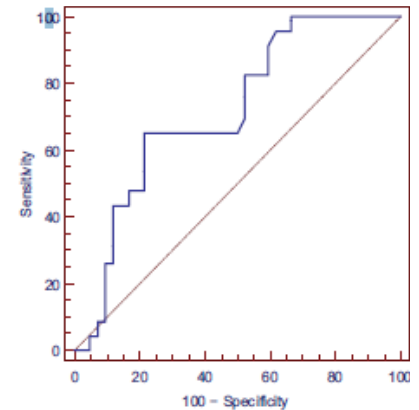


## \* Etude clermontoise (Bouvier *et al.*, 2012)

\* Seuil **0,18 µg/L**

\* Sensibilité 100% ; VPN 100%

Spécificité 33 % pour réduction des scanners ou hospitalisation



## \* Méta-analyse (Oris *et al.*, 2018)

\* Cohorte avec application des valeurs de référence selon âge

**0.35 µg/L : 0-9 mois**

**0.23 µg/L : 10-24 mois**

**0.18 µg/L : > 24 mois**

	<i>n</i>	AUC	95% CI AUC	<i>P</i> <sub>AUC</sub>	Cutoff (Sensitivity = 100%), µg/L	Optimal Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Total	373	0.74	0.68–0.80	<.001	0.108	100 (94.8–100)	16.5 (12.5–21.1)
≤3 h	153	0.73	0.64–0.82	<.001	0.135	100 (89.4–100)	17.5 (11.2–25.5)
≤2 y old	80	0.76	0.63–0.88	.001	0.202	100 (80.5–100)	27 (16.6–39.7)
>2 y old	293	0.74	0.67–0.80	<.001	0.108	100 (93.2–100)	19.5 (14.7–25.1)
≤2 y old and ≤3 h	39	0.77	0.61–0.93	.02	0.311	100 (66.4–100)	53.3 (34.3–71.7)
>2 y old and ≤3 h	114	0.73	0.62–0.83	<.001	0.135	100 (85.8–100)	21.1 (13.2–31)
Reference values <sup>a</sup>	373	—	—	—	—	89.9 (80.2–95.8)	49.7 (43.9–55.4)
Reference values <sup>a</sup>	153	—	—	—	—	97 (84.2–99.9)	37.5 (28.8–46.8)
≤3 h							

—, not applicable.

<sup>a</sup> Presented is 0.35 µg/L from 0 to 9 months old, 0.23 µg/L from 10 to 24 months old, 0.18 µg/L for >24 months old.

\* Sensibilité = **97.0%**

\* Spécificité et % scanners évités = **37.5%**

## \* Une autre combinaison de biomarqueurs

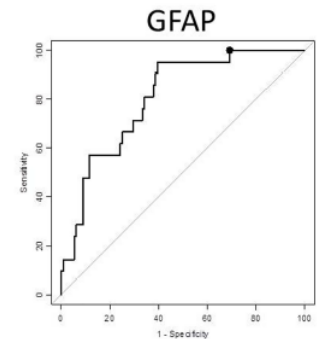
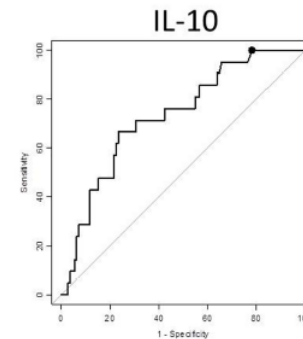
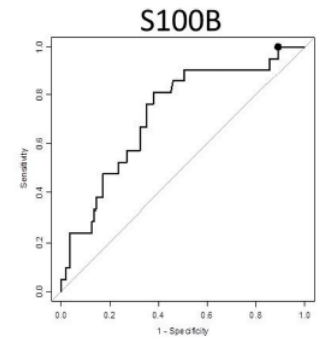
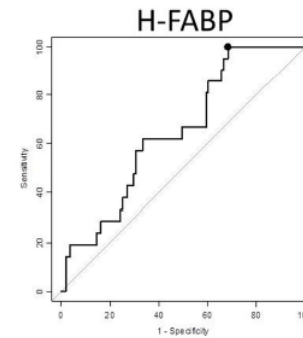
### ~ Acteurs en lien avec la physiopathologie

- human Fatty Acid Binding Protein
- MMP 1, 3 et 9
- ICAM, VCAM
- IL10, CRP
- oxydative stress protein glutathion S-transferase
- nucleotide diphosphate kinase A
- peroxiredoxin 1

avec des biomarqueurs déjà identifiés:  
**GFAP / S100B**

Post TC à 6h:

**hFABP Sen** : 100% et Spé : 32 %  
+ GFAP Spé 46 %  
+ GFAP + IL10 : 52%  
**+ GFAP + IL10 + S100B : 55,9 %**



(Lagerstedt *et al.*, 2017)