

France Traumatisme Crânien - Paris - 6 Novembre 2015

Colloque « Traumatisme crânien léger »

Protéine 5100B/béta : biologie, analytique et focus sur le traumatisme crânien

Pr. Vincent Sapin

(vsapin@chu-clermontferrand.fr)

Dr. Damien Bouvier

(dbouvier@chu-clermontferrand.fr)

Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle Biologie Médicale et Anatomie-Pathologie Centre de Biologie - CHU Clermont Ferrand









Rationnel

La protéine 5100B

Diagnostic : analytique et applications

5100B et traumatisme crânien

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

Conclusion

Protéine 5100B / Généralités

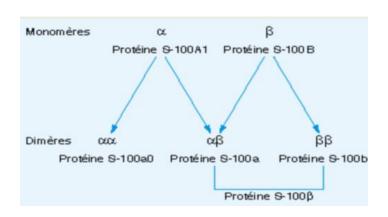
~ découverte sur extraits protéiques de cerveaux (Moore 1965)



~ 21 kDa / 186 AA (forme dimèrique)

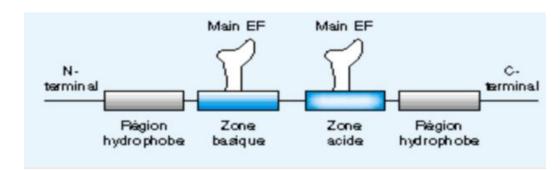
~ 100 : solubilité dans solution saturée 100% de sulfate d'ammonium

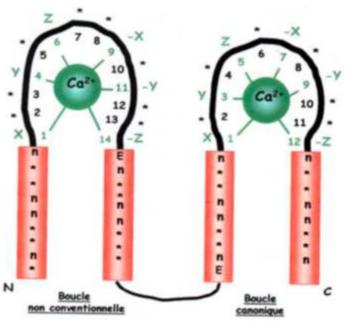
~ béta: 3 dimères

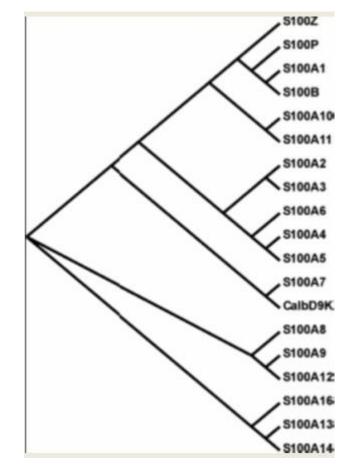


sous unité β: 90% des chaînes 5100 retrouvées dans système nerveux dont 75% de 5100b

substance blanche substance grise cervelet gaine de Schwann







~ Calciprotéines à motif « main EF » :

600 membres (calmoduline, troponine...) dont 25 membres de la famille 5100

~ Forte conservation entre espèces pour 5100β

Fonctions Biologiques

~ intracellulaire : fixation du calcium <-> interaction avec protéines comme:

- p53 suppressor tumour
- microtubule associated protein tau
- cytoskeletal protein tubulin
- glial fibrillary acidic protein
- actin capping protein CapZ
- giant phosphoprotein AHNAK...

cycle, différenciation, ultrastructure, motilité cellulaire

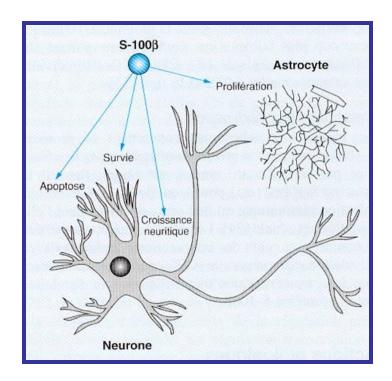
~ extracellulaire: SNC

fonction

des concentrations

des cellules cibles (neurones, astrocytes)





Rationnel

La protéine S100B

Diagnostic : analytique et applications

S100B et traumatisme crânien

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

Conclusion

Protéine 5100B / Analytique

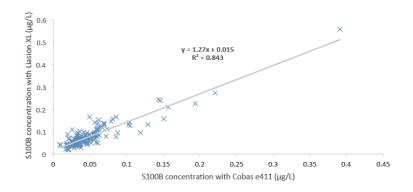
~ stabilité après centrifugation: 24h à + 20° C (12h non centrifugé) 48h à + 4° C et plusieurs mois à - 80° C

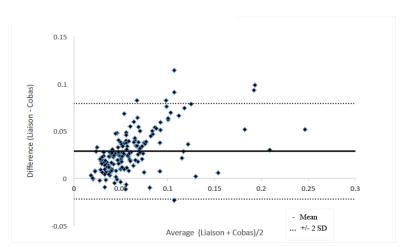
~ méthodes de dosage (sérum +++):

- support solide ELISA / radio-immunologie (Nichols®)
- immuno-chimilumiscence : 2 automates principaux Liaison® (Diasorin) Cobas® (Roche Diagnostics)

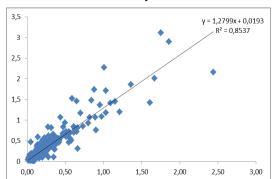
	Diasorin methodology	Roche diagnostics methodology
Analyzer	Liaison®	Cobas ®
Reagents	Diasorin Liaison® S100 kit	Roche Elecsys® 5100 kit
Detection limit ($\mu g/L$)	0.02	0.005
Limit of linearity (µg/L)	30.0	39.0
Intra-assay coefficient of Variation (%)	6.4	2.1
Inter-assay coefficient of Variation (%)	8.5	2.8
Normal cut-off (µg/L)	<0.15	<0.10

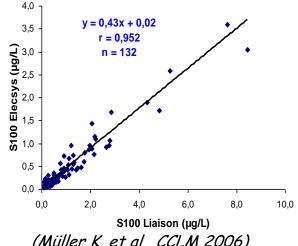
Corrélés mais non interchangeables



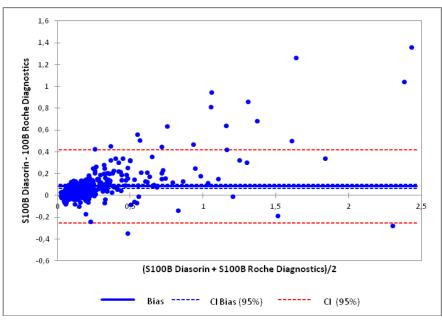


(Bouvier D et al., Clin Chem Lab Med 2015)





(Müller K. et al., CCLM 2006)



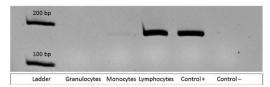
(Laribi S et al., Clin Chem Lab Med 2013)

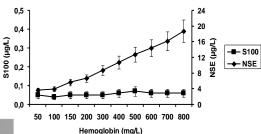
~ pas d'influence de l'hémolyse

(Beaudeux JL et al., Clin Chem 2000)

~ influence des lymphocytes

(Bouvier D et coll., CCLM 2015)



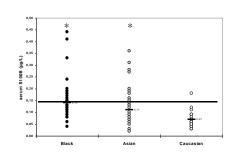


~ pas de différence selon sexe

âge chez l'adulte (Zongo Tet al., Ann Emerg Med 2012)

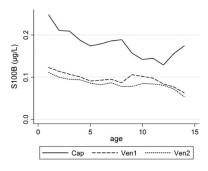
~ augmentée pour pigmentation noire (co-libération avec mélanine)

(Ben Abdesselam C et coll., Clin Chem 2003)



capillaire > veineux veineux = artériel

(Astrand R et al., CCLM 2011)



~ pas d'influence de l'alcoolisation (Cacagnile O et al., Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012)

(même si > 1g/l)

~ pas de variations au cours de la grossesse (Bouvier D et coll., CCLM 2015)

Protéine 5100B / Aspects biologiques

~ Exprimée : cerveau (cellules astrogliales +++) dès 12 SA, nouveau-né, enfant, adulte.

testicule +, tissu adipeux (adipocytes),

peau (mélanocytes): 30 à 100 fois -

NON SPECIFIQUE

~ Temps ½ vie : 60 à 90 mn

FAIBLE REMANESCENCE SANGUINE

(3h après TC pour présence sanguine optimale)

~ Elimination rénale: LCR (production 1 à 2 μg/l), SANG (diffusion)

URINES (filtration), pas d'influence IR / 21 kD

(Laribi S et al., CCLM 2013)

- ~ Libération dans fluides biologiques :
 - surexpression génique avec libération :

par cellules non tumorales: Trisomie 21

par cellules tumorales: Mélanome (apigmentés), Glioblastome...

- libération de S100B intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire:

Traumatisme Cérébral Hémorragie, Ischémie Cérébrale

Protéine 5100B / Biomarqueur

- Hémorragies intracrâniennes (++ pronostic / annonce vasospasme)

CHU Pitié-Salpêtrière (Amiri M et al. Front Neurol., 2013)

- Traumatismes crâniens graves (+++ pronostic)

(Mercier E et al., BMJ 2013)

- Traumatismes crâniens légers (diagnostic / urgences)

~ adulte: STIC national 2006 (Laribi 5 et al., C CLM 2013)

CHU Bordeaux (Zongo et al., Ann Emerg Med, 2012)

CHU Clermont-Ferrand- Marseille (Bouvier D et al., ABC, 2009)

~ enfant: CHU Clermont-Ferrand (Bouvier D et al. Clin Chem 2012)





place dans protocole commotion / retour au jeu

Rationnel

La protéine 5100B

Diagnostic : analytique et applications

5100B et traumatisme crâniens

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

Conclusion

Prise en charge

Groupe 1 = TC léger

< 1% risque de LIC

Pas de scanner cérébral

Groupe 2 = TC léger

1 à 5 % risque de LIC



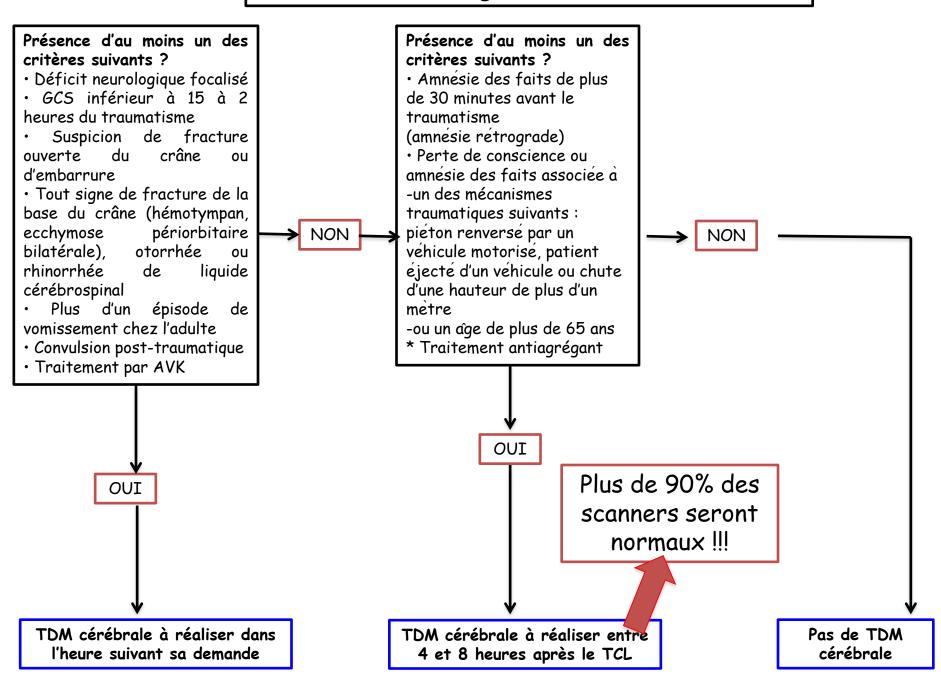
Scanner cérébral ou Surveillance

Groupe 3 = TC modéré et sévère



Scanner cérébral + Hospitalisation

TCL adressé aux urgences (GSC entre 13 et 15)



Rationnel

La protéine 5100B

Diagnostic : analytique et applications

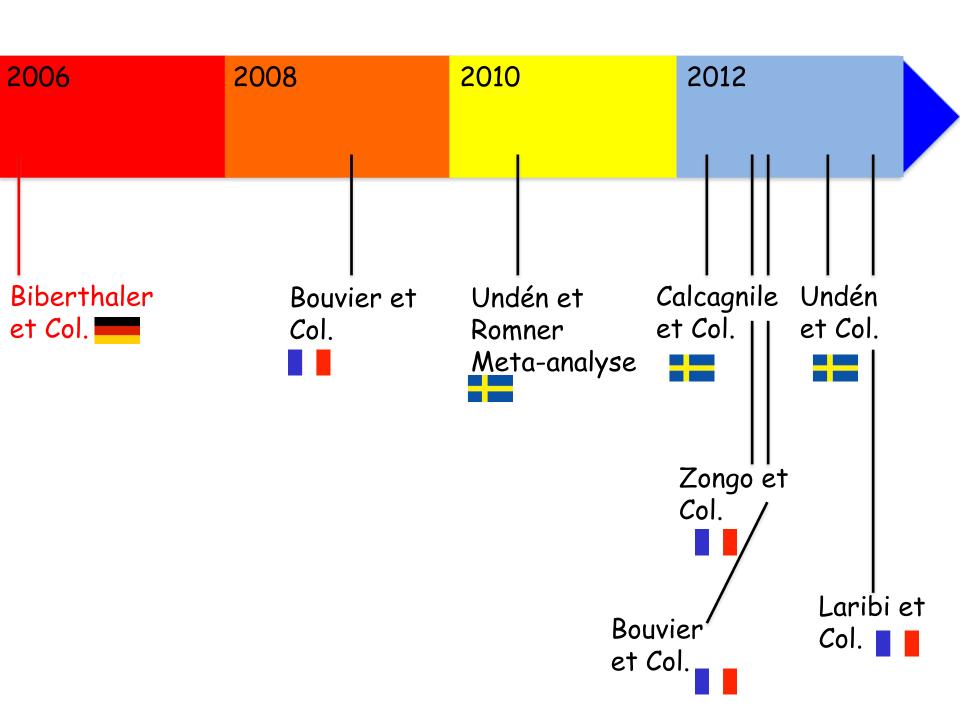
5100B et traumatisme crâniens

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

Conclusion



~ Titre: Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury. A prospective multicenter study

~ Type d'étude : prospective observationnelle

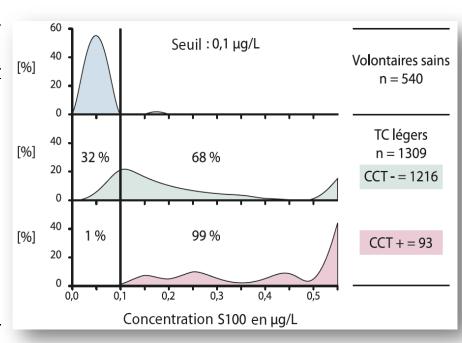
~ Matériel et méthode : 1309 patients TCL (+ 540 T- / 55 T+) avec TDM et S100B / Prélèvement dans les 3 heures après TCL

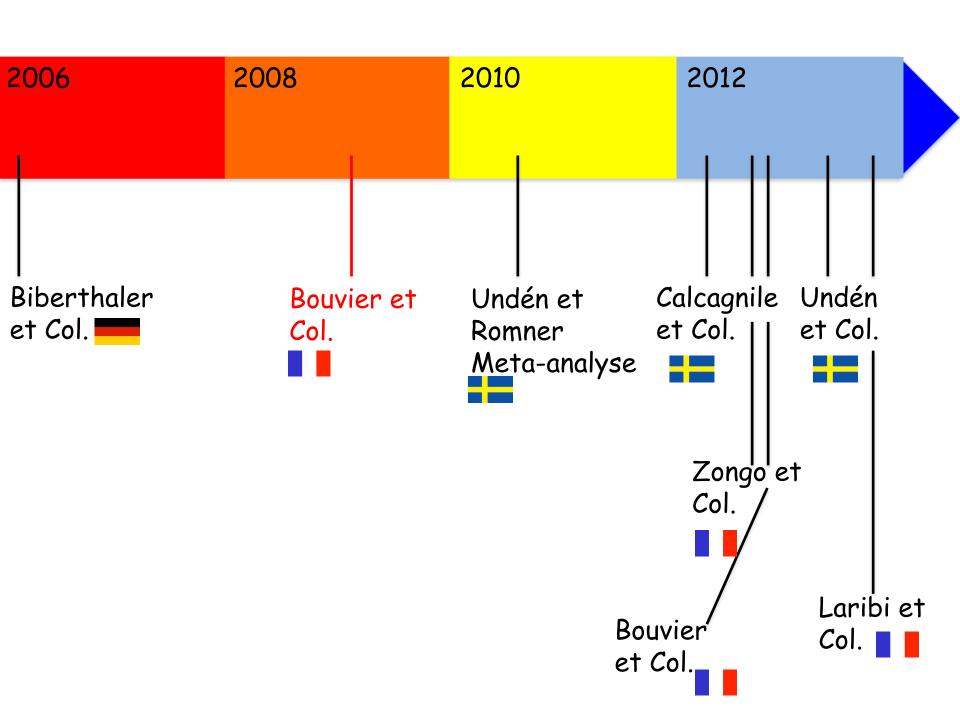
~ Méthode de dosage 5100B : Roche

~ Résultats : Sen 99% Spe : 30% VPN : 99,7% VPP : 10% ROC : 0.80

1 FN: fracture

-	-	-
Group	n	S-100B, Median (Interquartile Range), μg/L
Study group (MHI patients)		
Whole group	1309	0.17 (0.10–0.37)*
Analysis by subgroup		
CCT ⁻	1216	0.16 (0.09–0.33) [†]
CCT ⁺	93	0.49 (0.25–1.46)
Controls		
Negative (Healthy volunteers)	540	0.05 (0.03–0.06)
Positive (M/SHI patients)	55	0.45 (0.19–2.63)





~ Titre : Intérêt du dosage sérique de la protéine 5100B dans la prise en charge du patient après traumatisme crânien léger

~ Type d'étude : prospective observationnelle

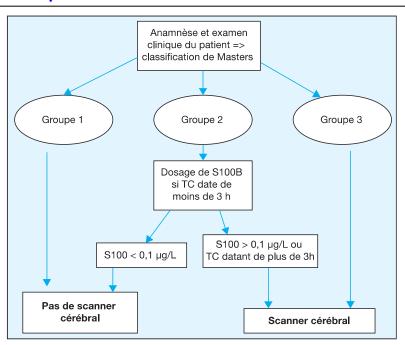
~ Matériel et méthode : 105 patients TCL (+ 41 T-) avec TDM et S100B / Prélèvement dans les 3 heures après TCL

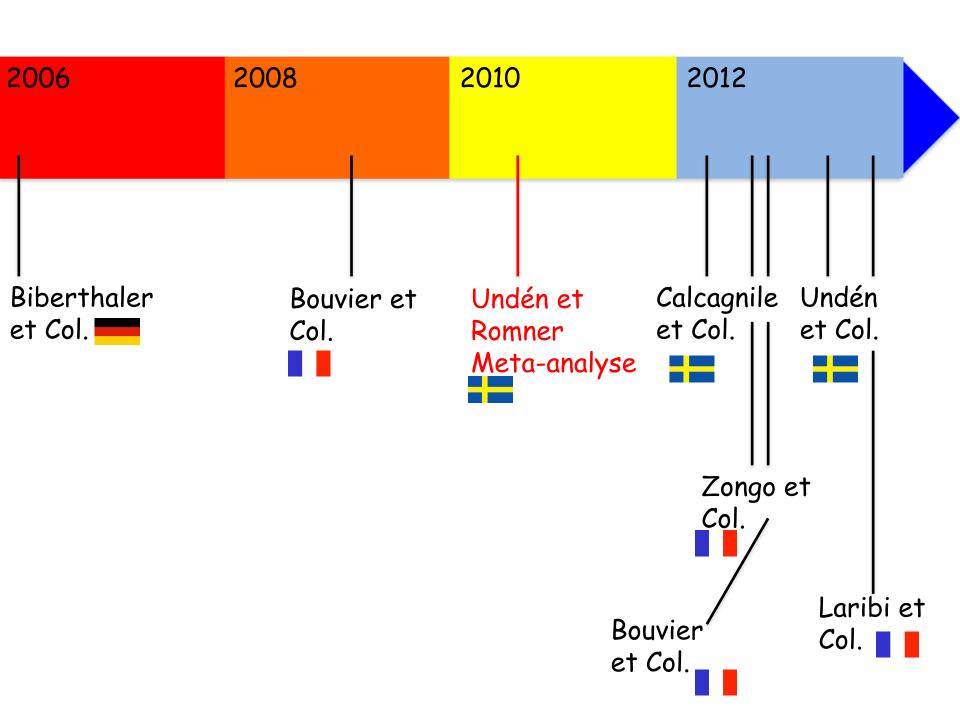
~ Méthode de dosage 5100B : Roche

ROC 0,83
 Seuil à 0,10 μg/L: Sen 100% Spe: 33% VPN: 100% VPP: 21%
 Seuil à 0,15 μg/L: Sen 100% Spe: 51% VPN: 100% VPP: 27%

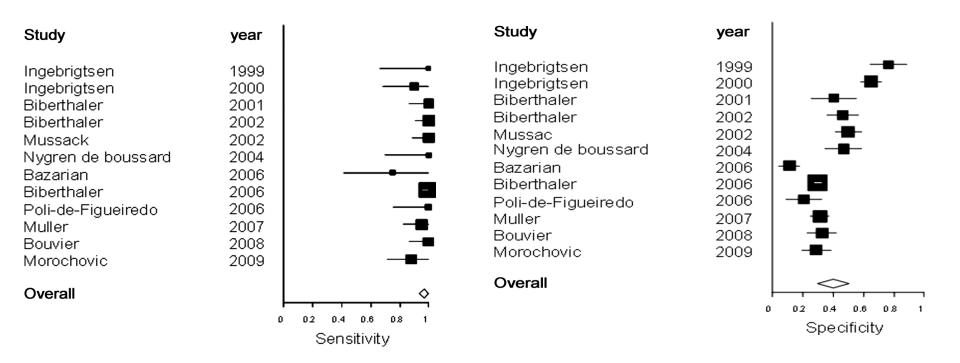
Groupes	n	Concentration moyenne et écart type de S100B (µg/L)	
Patients avec TC mineu	rs		
Groupe total	105	0,37 +/- 0,76	
Sous-groupes			
TDM-	89	0,28 +/- 0,49	
TDM+	16	0,88 +/- 1,52	
Sujets témoins	41	0,05 +/- 0,02	

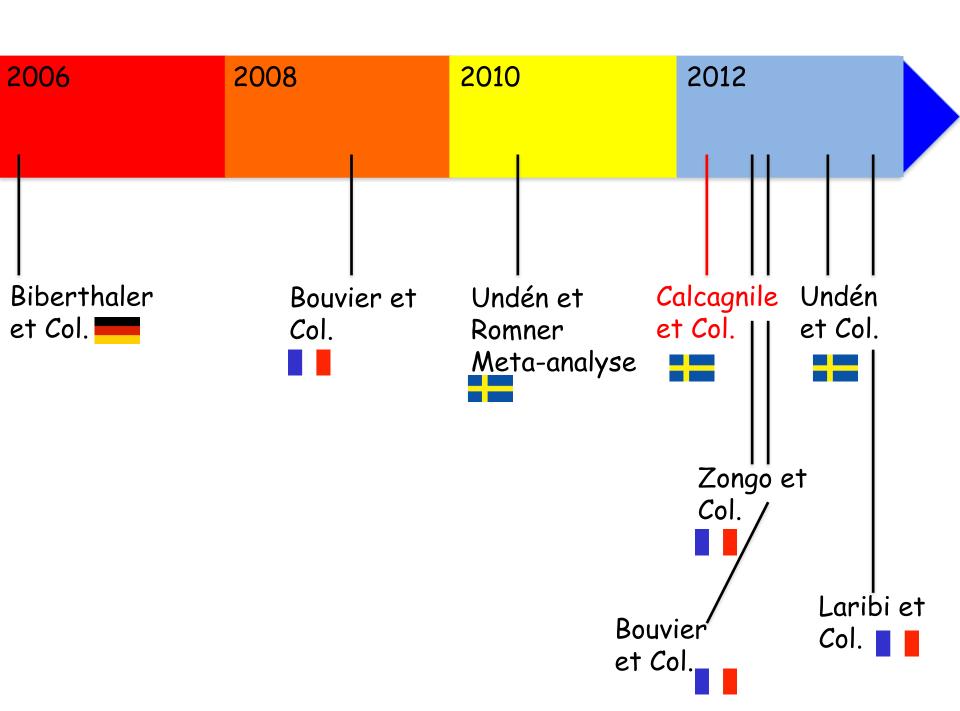
TDM: tomodensitométrie – scanner cérébral.



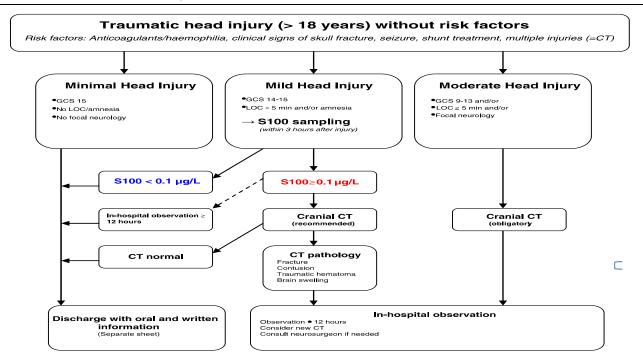


- ~ Titre: Can Low Serum Levels of S100B Predict Normal CT Findings After Minor Head Injury in Adults?: An Evidence-Based Review and Meta-Analysis
- ~ Type d'étude : méta-analyse
- ~ Matériel et méthode : 12 études, 2466 patients avec TCL
- ~ Méthode de dosage S100B : Roche / Diasorin / Sangtec => Seuils différents
- Résultats: Sen 97% VPN 99% (Sen à 99-100% quand prélèvement < 3 heures)
 6 patients faux négatifs dont un seul avec suite clinique (or critère SFMU+)

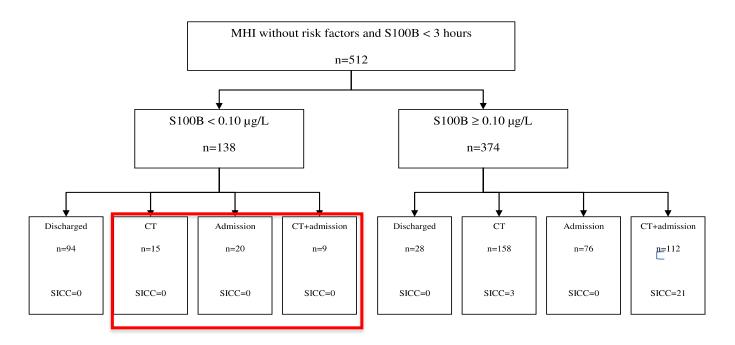


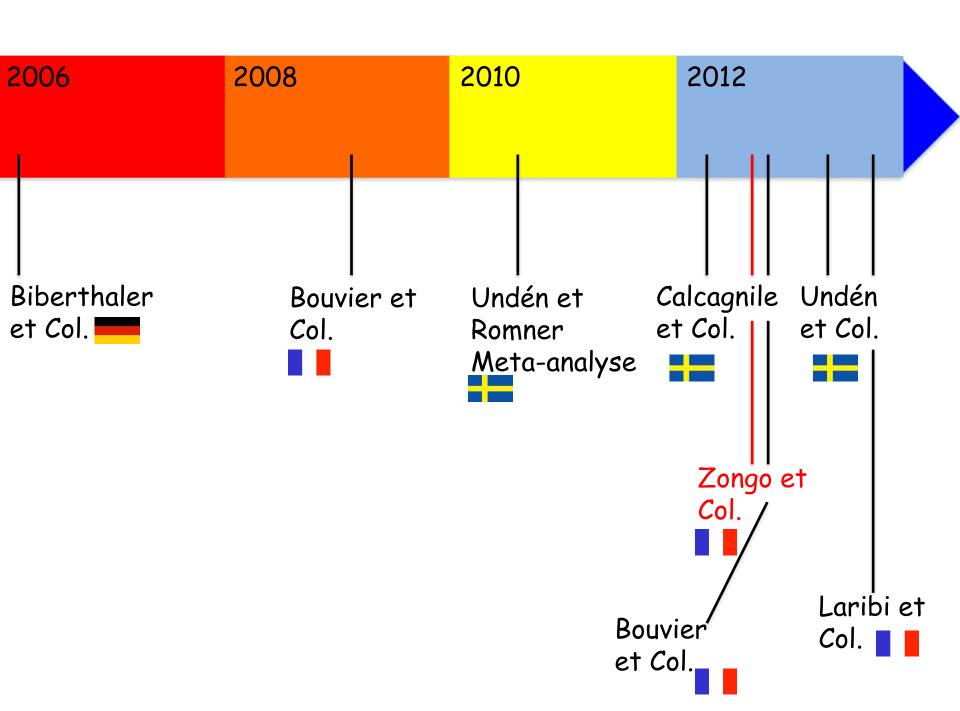


- ~ Titre: Clinical validation of S100B use in management of mild head injury
- ~ Type d'étude : prospective interventionnelle
- ~ Matériel et méthode : 512 patients TCL avec S100B et TDM selon le résultat / Prélèvement dans les 3 heures après TCL
- ~ Méthode de dosage 5100B : Roche
- ~ Résultats : Sen 100% Spe : 28% VPN : 100% VPP : 6,4% (sur le suivi à 3 mois) 32% de patients S100- avec TDM cérébrale!!



- ~ Titre: Clinical validation of S100B use in management of mild head injury
- ~ Type d'étude : prospective interventionnelle
- ~ Matériel et méthode : 512 patients TCL avec S100B et TDM selon le résultat / Prélèvement dans les 3 heures après TCL
- ~ Méthode de dosage 5100B : Roche
- ~ Résultats : Sen 100% Spe : 28% VPN : 100% VPP : 6,4% (sur le suivi à 3 mois) 32% de patients S100- avec TDM cérébrale!!





~ Titre: S100-B Protein as a Screening Tool for the Early Assessment of Minor Head Injury

~ Type d'étude : prospective observationnelle

~ Matériel et méthode : 1560 patients avec TCL et S100B / Prélèvement dans les 6 heures après TCL

~ Méthode de dosage 5100B : Roche sur plasma

~ Résultats : Seuil 0,12 μg/L : Sen 99,1% Spe : 19,7% VPN : 99,7% VPP : 8,6%

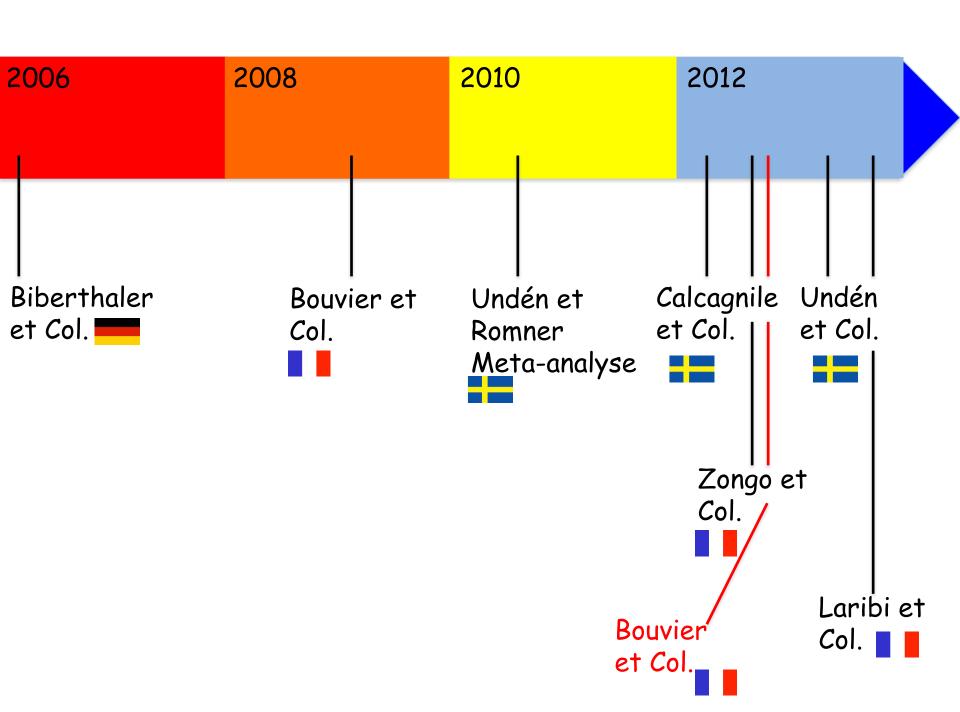
ROC 0,76 1 FN: pétéchies sans chirurgie

	Cutoff Value, μg/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, % [†]	12	19	25

LR+, Positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

^{*}Numbers in parentheses are 95% CI.

[†]CT scan potentially avoided=number of patients with an S100-B measurement below the cutoff divided by the total number of samples.



Problématique

- Diagnostic des traumatismes crâniens (TC) légers chez l'enfant compliqué -> aucun consensus
- □ Gold standard = scanner cérébral
 - > Mais fortes radiations ionisantes chez l'enfant
 - Pearce MS et al., Lancet 2013 : lien entre exposition aux radiations du scanner (dose efficace de 0,03 à 69.2 mV par scanner) et risque de cancer :
 - dose cumulée 50 mGy : x3 risque leucémie
 - \rightarrow dose cumulée 60 mGy: \times 3 risque tumeur cérébrale
 - Mathews JD et al., BMJ 2013 : Cohorte de 11 millions d'enfants australiens, 680 000 avec scanner (59% cérébral)
 - risque de cancer augmenté de 24%
 - > risque tumeur cérébrale : × 2,44
- □ En France: surveillance hospitalière en 1ère intention
- Intérêt 5100β prouvé dans TC légers de l'adulte (Biberthaler et col., Bouvier et col., Zongo et col, Laribi et col ...)

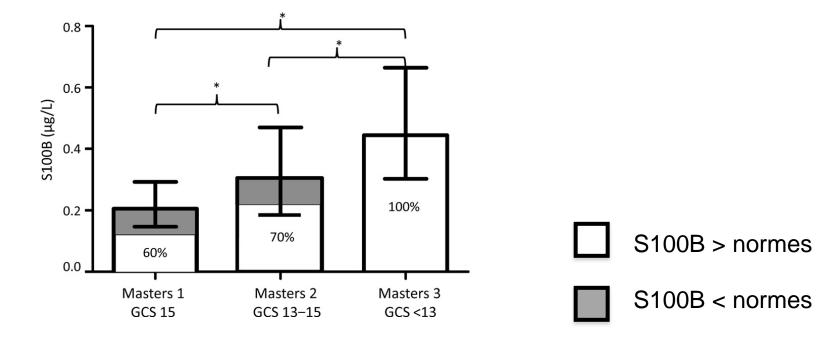
~ Titre: Serum S100B Determination in the Management of Pediatric Mild Traumatic Brain Injury

~ Type d'étude : prospective observationnelle

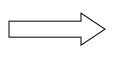
~ Matériel et méthode : 446 enfants avec TC et S100B (valeurs de référence de l'enfant utilisées) / Prélèvement dans les 3 heures après TC

~ Méthode de dosage 5100B : Roche

~ Résultats: * TDM (n = 65): Sen 100% Spe: 33% VPN: 100% ROC 0,78 * Evolution (n = 424): Sen 100% Spe: 36% VPN: 100% ROC 0,75

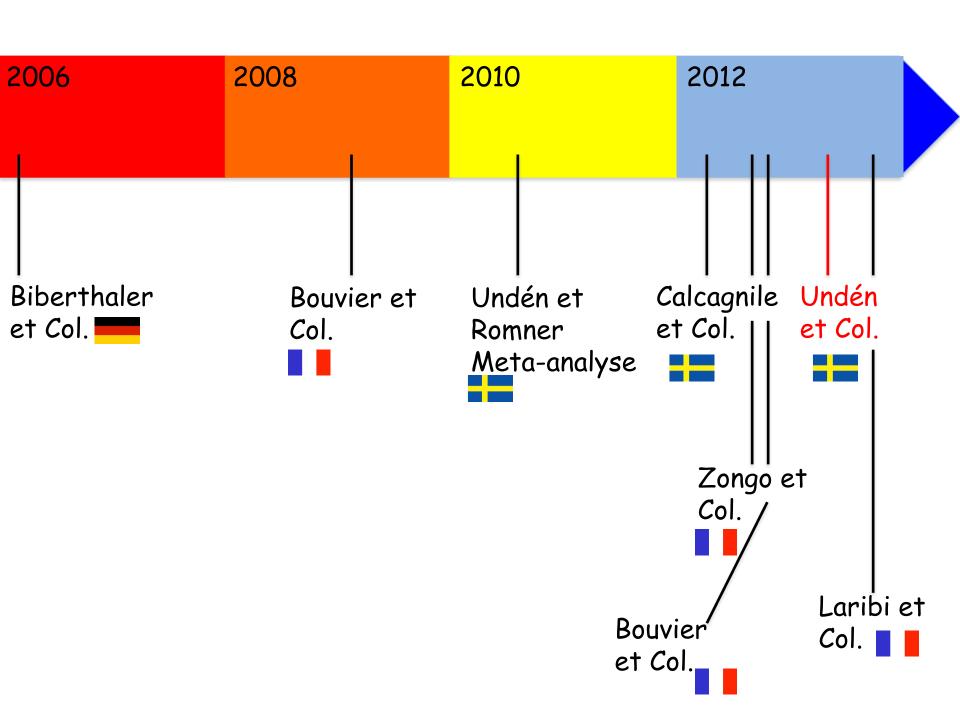


	Patients rentrés à domicile	Patients surveillés 6h	Patients hospitalisé s	Total de patients
5100 -	64	31	50	145
S100 +	118	63	102	283
Total	182	94	152	428

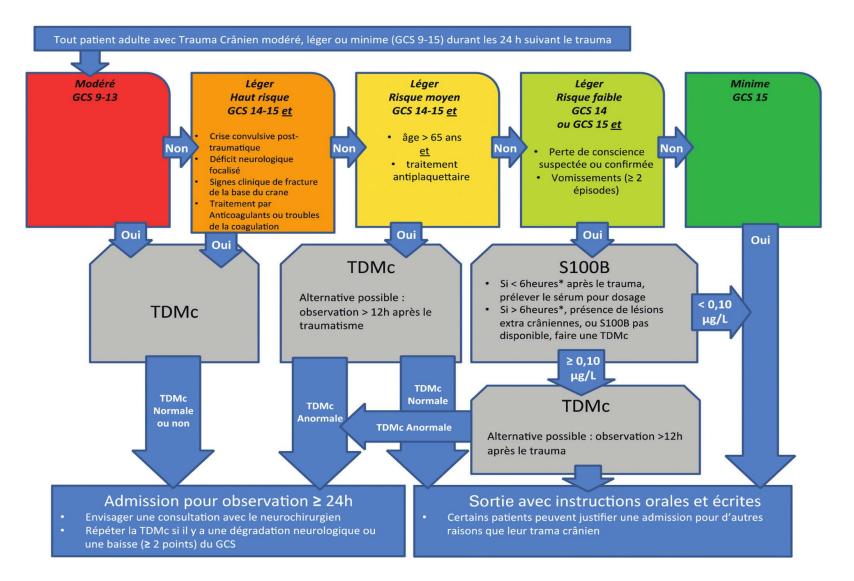


Diminution théorique de 33% des hospitalisations

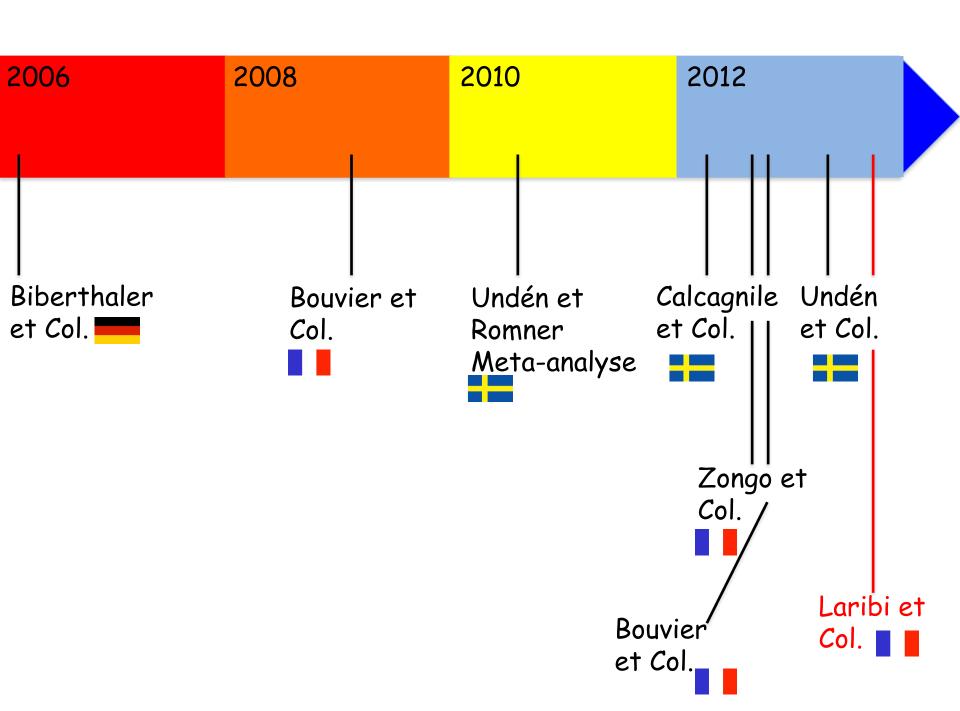
Économie théorique de 85 359 € sans effet délétère pour la prise en charge du patient



~ Titre: Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update



Jehlé et col. Ann. Fr. Med. Urgence (2014)



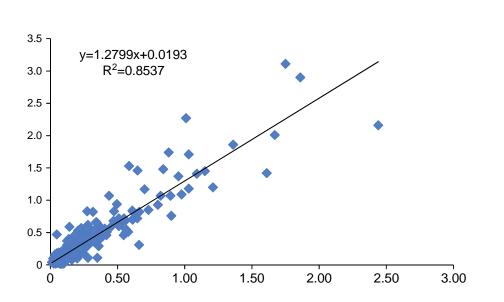
~ Titre: S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study

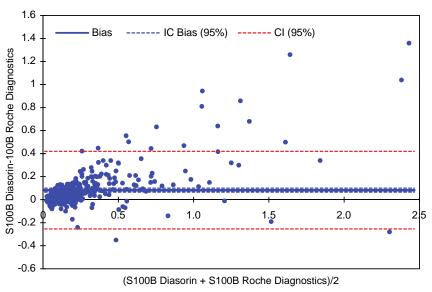
~ Type d'étude : prospective observationnelle multicentrique (5 CHU, 2 CH)

~ Matériel et méthode : 431 patients TCL avec TDM et 5100B / Prélèvement dans les 3 heures après TC (= H0) + 3 heures après (H3)

~ Méthode de dosage S100B : Roche et Diasorin

Résultats: * Roche H0: Sen 100% Spe 38,2% VPN 100%
 * Diasorin H0: Sen 96,3% (1 FN) Spe 44,3% VPN 99,4% ROC 0,68
 Baisse sensibilité à H3 démontrée / Pas d'interférences de l'alcool





Rationnel

La protéine 5100B

Diagnostic : analytique et applications

5100B et traumatisme crâniens

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

Conclusion

Prescription encadrée / Collaboration clinico-biologique

Feuille à joindre à la demande de dosage de la protéine S100B dans le cadre de la prise en charge d'un traumatisme crânien léger (TCL) de l'adulte

Etiquette patient

(obligatoire)

Tube à prélever : Tube sec (bouchon jaune) avec gel séparateur à joindre avec un bon Biochimie GM et cette feuille remplie

Eléments à renseigner (obligatoire pour réalisation du dosage) :
Médecin prescripteur : Dr
<u>Délai entre le TCL et le prélèvement sanguin</u> :
Heure du TCL :
Heure du prélèvement : Un délai supérieur à 3h entre le TCL et le prélèvement contre-indique le dosage de S100B (risque de faux négatifs)
Présence d'au moins un facteur de risque devant faire réaliser un scanner cérébral entre 4 et 8 heures
après le TCL (cocher ci-dessous) :
Amnésie des faits de plus de 30 minutes avant le TCL (amnésie rétrograde)
Perte de conscience ou amnésie
Prise d'antiagrégant
L'absence de ces 3 facteurs de risque contre-indique le dosage de S100B (retour à domicile suffisant)

Contre-indications à un dosage de S100B dans le cadre de la prise en charge d'un TCL :

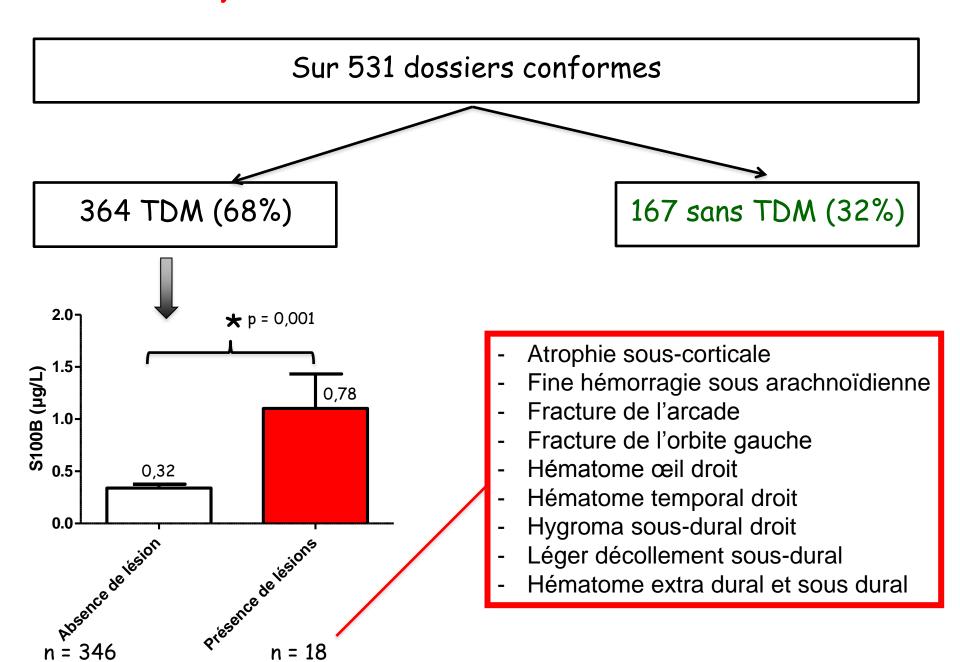
- TCL > 3 heures
- Présence d'un facteur de risque devant faire réaliser un scanner cérébral dans l'heure suivant sa demande (déficit neurologique focalisé, GCS < 15 à 2 heures du TCL, suspicion de fracture ouverte du crâne ou d'embarrure, tout signe de fracture de la base du crâne, otorrhée ou rhinorrhée de LCR, plus d'un épisode de vomissement chez l'adulte, traitement AVK)
- Absence d'un facteur de risque devant faire réaliser un scanner cérébral entre 4 et 8 heures après le TCL (voir cadre ci-dessus).

3 conditions obligatoires pour réalisation du dosage :

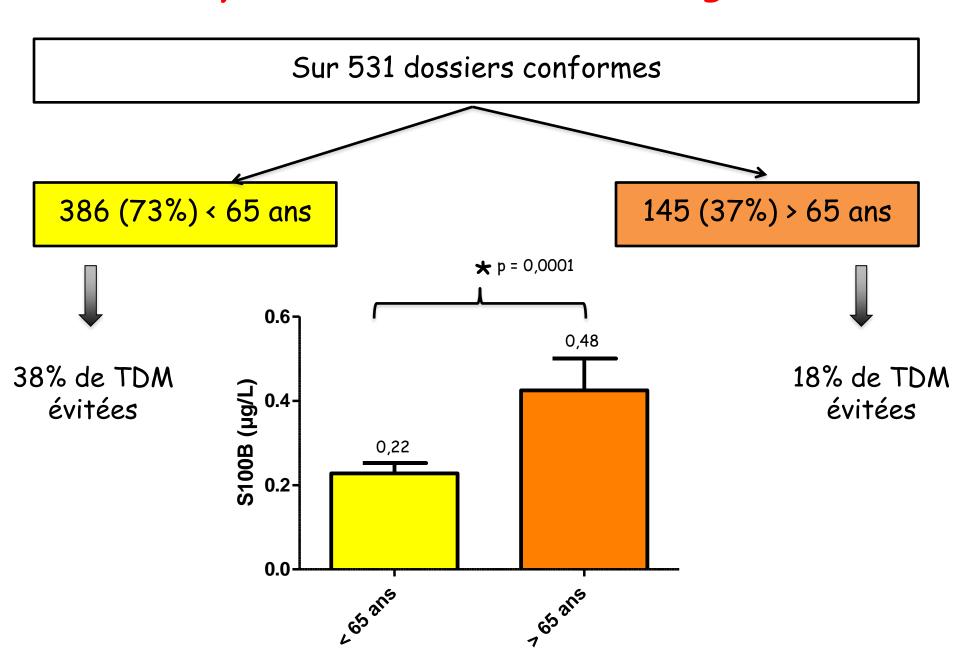
- ~ Nom du médecin prescripteur
- ~ Heures du TCL et du prélèvement
- ~ Présence de au moins un facteur de risque indiquant le dosage

Rappels des principales CI

age: 47 ± 25 years sex ration (M/F)= 1.5



Retour d'expérience / Influence de l'âge



Rationnel

La protéine 5100B

Diagnostic : analytique et applications

5100B et traumatisme crâniens

Problématique du TCL

Apport des études

Expérience clermontoise

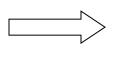
Conclusion

Intérêts / Limites de la protéine S100B?

INTERETS 1/ Bonne sensibilité / VPN 2/ Diminution TDM / Hospitalisation



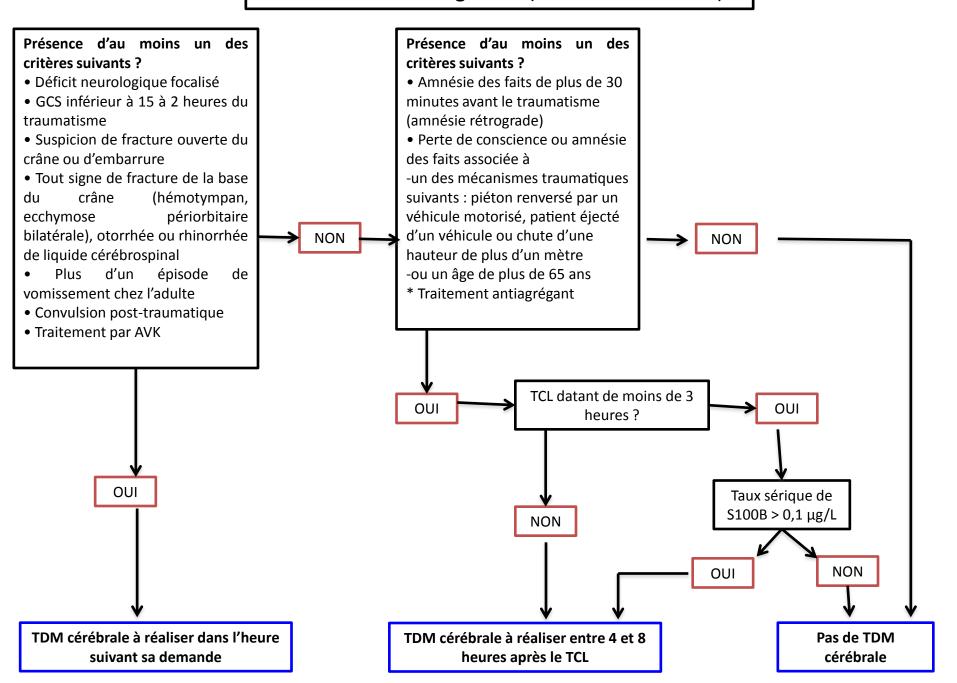
	Patients rentrés à domicile	Patients surveillés 6h	Patients hospitalisé s	Total de patients
5100 -	64	31	50	145
S100 +	118	63	102	283
Total	182	94	152	428

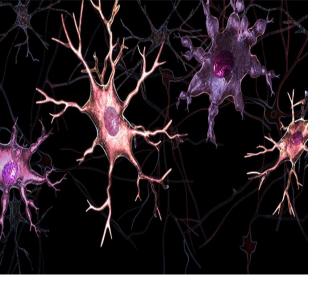


Diminution théorique de 33% des hospitalisations

Économie théorique de 85 359 € sans effet délétère pour la prise en charge du patient

TCL adressé aux urgences (GSC entre 13 et 15)









Merci pour votre attention





