

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° 48

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

D.E.S de Biologie médicale

PAR

Benzakine Eve

Née le 17/02/1992 à Strasbourg

**La protéine S100B : validation de la méthode de dosage sur l'automate
Cobas e411 (Roche) et exploitation préliminaire des données de l'étude
PROMETHEE aux HUS**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Julien POTTECHER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ludovic GLADY



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes : Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBLEE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

Lc

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pottecher,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience clinique à la critique de ce travail.

A Monsieur le Professeur Lessinger,

C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse. Votre disponibilité et votre gentillesse auront marqué mon internat. C'est un honneur pour moi de réaliser mon prochain semestre en tant que docteur Junior dans votre laboratoire.

A Monsieur le Docteur Quoirin,

Je vous remercie d'avoir si spontanément accepté de juger mon travail de thèse et de l'intérêt que vous lui avez apporté. En espérant que ce travail soit à la hauteur de votre intérêt pour le dosage de cette protéine.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Glady,

Tout d'abord, je tiens à te remercier sincèrement de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse.

Ta gentillesse et ta disponibilité tout au long de ce travail m'auront permis de le réaliser sereinement.

Tu as toujours répondu présent à mes moindres questions tout au long de la rédaction de cette thèse. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.

A toi Papa, A toi Maman,

Ce travail de thèse, aujourd'hui, je suis fier de vous le présenter. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible. Votre dévouement tout au long de mon parcours en médecine m'aura permis d'en arriver là aujourd'hui. Vous êtes des parents et des grands parents exemplaires, vous m'avez toujours encouragée dans mon long parcours ! Yoël, Elya, Ariel et moi-même avons toujours pu compter sur vous ; que ce soit Strasbourg ou Nancy, vous avez toujours répondu présent. Vous êtes pour moi un véritable pilier qui m'a permis d'allier ces longues années d'études et ma vie de maman. Votre amour nous aura porté jusque-là. Je vous en suis extrêmement reconnaissante. Je vous souhaite une bonne santé, que vous soyez toujours à nos côtés dans ces moments de joie.

Je vous aime fort

Votre fille

A David,

Je te souhaite une belle réussite dans ta vie. Je vous souhaite à toi, Yaël et Naor tout le bonheur du monde.

Ta grande sœur qui t'aime

A Mamie Esther,

Ce travail est l'aboutissement d'un long parcours. Je le sais papi aurait été fier de moi.

Je te souhaite une bonne santé.

A mémé Lucie,

Tes petits mots encourageants me vont droit au cœur depuis ma tendre enfance. Je n'oublierai jamais ces étés à Arcachon avec toi et Pépé. J'aurai tellement aimé lui offrir ce travail, lui, qui était si fier de ses petits-enfants.

Tu nous manques, en espérant qu'on se revoit très vite dans les joies. Je te souhaite une bonne santé.

A mes beaux-parents, Claude et Lydia,

Je vous remercie pour tout ce que vous faites pour nous au quotidien.

Je vous souhaite une bonne santé et des années de joie à venir dans votre nouvelle vie !

A mon beau-frère Arié et ma belle-sœur Céline,

Merci d'être le super tonton et la super tata Cécé que vous êtes. On espère vous avoir prêt de nous à Strasbourg très rapidement ! Finalement, je suis la dernière du lot à passer cette thèse mais bon on s'en doutait ;) On vous aime fort

A Guilaine,

Ta bonne humeur et ton énergie m'auront marqué depuis le premier jour de notre internat ! Tu es devenue une véritable amie. Merci d'avoir partagé ces moments avec moi.

A toi, Arielle,

Tu es devenue au fil des années comme une sœur pour moi.

Je te souhaite tout le bonheur du monde. Que nos loulous continuent de grandir ensemble dans les joies et la bonne humeur.

Etoile,

Tu as toujours cru en moi. Je nous revois à faire des plans sur la comète (finalement pas tant que ça !) le soir de mon anniversaire !

Merci d'être là pour moi. Que notre amitié perdure encore et toujours.

Laure,

Ton énergie et ta bonne humeur sont pour moi une source d'inspiration. Tu débordes de bonnes idées que tu me fais partager quotidiennement.

Que tu puisses continuer à gérer ta vie sur tous les plans, en bonne santé, comme tu le fais déjà.

Aux trésors de ma vie, à mes enfants chéris Elya et Ariel,

Cela fait maintenant 5 ans que je suis une maman comblée grâce à vous. Votre amour, votre sourire et votre bonne humeur me portent chaque jour. Vous êtes des enfants extraordinaires et je vous souhaite, mes amours, tout le bonheur du monde. Que nos moments de tendresse et de complicité durent pour l'éternité. Je suis fière de vous au quotidien. Ce bébé, que je porte, agrandira la famille à nouveau et j'en suis sûre sera aussi extraordinaire que vous. Je vous aime fort.

Votre maman chérie

A toi, Yoël, l'amour de ma vie,

Si je devais te dire un mot ce serait MERCI.

Merci d'être la personne que tu es, merci de me combler d'amour depuis tant d'années. Merci d'être là pour moi depuis toujours, de m'encourager alors que je le sais ça n'a pas été facile ! Merci d'avoir cru en moi alors que tu auras souvent entendu « demain j'arrête médecine ». Notre amour au quotidien nous aura permis de surmonter les épreuves de ces longues années de médecine. Tu as toujours été exemplaire malgré les longues heures de travail, la fatigue, les aller retours ; tu as toujours tout fait sans jamais te plaindre. Ta détermination restera pour moi une de tes qualités principales. Nous avons réussi à concilier vie de famille et vie professionnelle et je suis aujourd'hui extrêmement fière du parcours que nous avons réalisé ensemble. Tu fais de moi une femme comblée. Ta gentillesse, ton amour et ta générosité me portent depuis plusieurs années maintenant et je l'espère me porteront jusqu'à nos vieux jours !! Je nous souhaite de belles années d'amour et de joie entourés de nos trésors. Je t'aime pour la vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES CHAPITRES

Introduction	24
I. Généralités à propos de la protéine S100B	25
1. Découverte et expression tissulaire	25
2. Rôle physiologique	26
II. S100B et traumatisme crânien	30
1. Classification des traumatismes crâniens.....	30
2. Diagnostic d'un traumatisme crânien.....	32
A. L'imagerie médicale.....	32
B. Le dosage de la protéine S100B.....	35
3. L'étude PROMETHEE.....	41
4. Le dosage de S100B aux urgences de Strasbourg dans le cadre de l'étude PROMETHEE.....	42
III. S100B et hémorragie sous arachnoïdienne	43
1. Définition et épidémiologie.....	43
2. S100B et HSA	45
3. Recommandations de la SFAR concernant le dosage de la S100B dans le HSA.....	48
4. Utilisation du dosage de la S100B dans le cadre de la surveillance des HSA aux HUS.....	50
IV. Méthodes de dosage de la protéine S100B	51
1. Roche Cobas®	51
2. Diasorin Liaison®	54
3. Comparatif des caractéristiques des deux méthodes.....	55
V. Validation de méthode au laboratoire	56
1. Épreuve de répétabilité.....	57
A. Introduction.....	57
B. Matériel et méthode.....	57
C. Résultats.....	57
D. Conclusion.....	58

2. Epreuve de reproductibilité.....	58
A. Introduction.....	58
B. Matériel et méthode.....	58
C. Résultats.....	59
D. Conclusion.....	59
3. Corrélation inter-matrices.....	59
A. Introduction.....	59
B. Matériel et méthode.....	60
a) Cohorte.....	60
b) Pré-analytique.....	61
C. Exploitation des données.....	61
D. Résultats.....	62
a) Sérum vs plasma EDTA.....	62
b) Sérum vs plasma hépariné.....	63
E. Conclusion.....	65
4. Etude de stabilité.....	66
A. Introduction.....	66
B. Matériel et méthode.....	66
C. Résultats.....	67
a) Stabilité à température ambiante et à 4°C.....	67
b) Stabilité à -20°C et -80°C.....	70
D. Conclusion.....	72

VI. Exploitations préliminaires des données de l'étude PROMETHEE aux

HUS	73
1. Résultats généraux	74
2. Résultats chez les sujets de plus de 65 ans	77

VII. Discussion.....

VIII. Conclusion.....	88
------------------------------	----

DOCUMENTS ANNEXES

Annexe 1 : [S100B] sur tubes secs vs tubes héparinés avec intervalle de confiance à +/- 10% (CV fournisseur).....	90
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
1	Score de Glasgow	31
2	Facteurs devant faire réaliser un TDM en urgence (moins d'une heure) d'après l'HAS	34
3	Centres participants à l'étude PROMETHEE	41
4	CV de reproductibilité et de répétabilité du test S100B Roche d'après la fiche technique du fournisseur	53
5	Performances du dosage de la protéine S100B sur Liaison Diasorin d'après la fiche technique fournisseur	55
6	Comparaison des caractéristiques principales des méthodes de dosage de la protéine S100B sur ROCHE Cobas vs DIASORIN Liaison/Liaison XL	55
7	Comparaison des performances analytiques de la protéine S100B sur Roche vs Diasorin	56
8	Résultats des tests de répétabilité du dosage S100B sur COBAS e411	57
9	Résultats des tests de reproductibilité du dosage de la protéine S100B sur Cobas e411	59
10	[S100B] après conservation à TA et à + 4°C	67
11	Corrélation entre les résultats de dosage de la protéine S100B à J0 vs J1 -J2-J3 après conservation à +4°C d'après ⁽²¹⁾	69
12	[S100B] après conservation à -20°C et -80° avec un CV à 10%.	70
13	Résultats comparés de la TDM et du résultat du dosage de la protéine S100B. FN = faux négatifs, VP = vrais positifs, VN = vrais négatifs, FP = faux positifs	74
14	Performance du test en fonction des seuils de S100B	76
15	Résultats de la concentration sérique de S100B en fonction de l'âge dans une cohorte de patients atteints de TCL	77
16	Résultats comparés de la TDM et du résultat du dosage de la protéine S100B chez les patients âgés de plus de 65 ans. FN = faux négatifs, VP = vrais positifs, VN = vrais négatifs, FP = faux positifs	79
17	Performance du test S100B en fonction du seuil de positivité appliqué chez les plus de 65 ans	80

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
1	Dénomination conventionnelle des sous-unités constitutives des protéines S100 et des dimères formés par leur association	25
2	Modélisation tridimensionnelle de la protéine S100B	27
3	Rôles cellulaires jouées par S100B en fonction de sa concentration	28
4	Action de la S100B sur le système nerveux à de faibles ou fortes concentrations ⁽⁸⁾	29
5	Prise en charge d'un TCL sans signes de gravité d'après les recommandations de la HAS	33
6	Situation nécessitant la réalisation d'un TDM d'après la HAS	34
7	Concentration de la protéine S100B en fonction du temps et du mécanisme lésionnel	36
8	Algorithme de prise en charge des TCL selon les recommandations scandinaves	37
9	Proposition d'utilisation de la protéine S100β et de son intégration en clinique selon la Société Française d'Urgence	39
10	Feuille de renseignements cliniques à joindre à la demande de dosage de la protéine S100B du CHU de Clermont-Ferrand	40
11	Algorithme décisionnel de prise en charge des TCL	43
12	HSA à la TDM cérébral d'après le Collège National des Enseignants d'Anesthésie et de Réanimation (CESAR)	44
13	Angiographie cérébrale d'après le Collège National des Enseignants d'Anesthésie et de Réanimation (CESAR)	45
14	S100B et marqueurs de l'inflammation	47
15	Taux de S100B et survenue de vasospasme ischémique	48
16	Evolution de la S100B à la suite d'une HSA	49
17	Pourcentage de patients ayant un GOS compris entre 1-3, 4 ou 5 à 12 mois en fonction de la moyenne de S100B sur 15 jours	50
18	Dosage sur plasma vs sérum de la protéine S100B	62
19	Comparaison du dosage de la protéine S100B sur sérum (tube sec à bouchon jaune) vs plasma hépariné (tube à bouchon vert clair)	63
20	Comparaison du dosage de la protéine S100B sur sérum vs plasma hépariné : zoom sur les concentrations autour du seuil de 0,105 µg/L	64
21	[S100B] en fonction du temps après conservation à TA	68
22	[S100B] en fonction du temps après conservation à +4°C	69
23	[S100B] en fonction du temps après conservation à -20°C	71
24	[S100B] en fonction du temps après conservation à -80°C	71
25	Concentration de S100B en fonction de la sévérité de la Covid-19	83
26	Volume de la lésion cérébrale et densité neuronale post-TC chez des souris traitées ou non par des IgG anti-S100	85
27	Activation microgliale chez des souris traitées ou non par IgG anti-S100 à J7 et J28 post-TC	85
28	Taux de S100B dans le sang vs salive	86
29	Cellules de synthèse des différents biomarqueurs impliqués dans le TC	87
30	Synthèse des différents biomarqueurs à la suite d'un TC	87

INTRODUCTION

Le dosage de la protéine S100B constitue un marqueur émergent dans l'exploration des traumatismes crâniens et des hémorragies sous-arachnoïdiennes.

A travers ce travail de thèse, nous avons souhaité replacer ce dosage dans ces deux contextes cliniques avant de réaliser la validation de la méthode sur l'analyseur Cobas e411 de la société Roche. Nous avons de ce fait vérifié les performances en termes de répétabilité et de reproductibilité puis corrélé le résultat de ce dosage à d'autres matrices que celle indiquée par le fournisseur. Nous avons enfin étudié la stabilité de cette protéine dans différentes conditions de stockage.

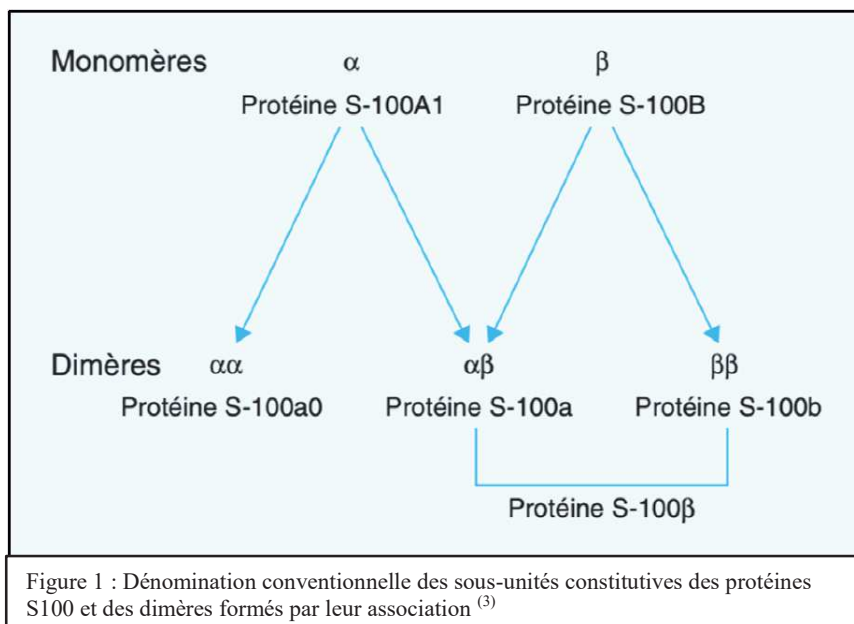
Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux résultats préliminaires de l'étude PROMETHEE qui s'est déroulée aux HUS entre 2019 et 2021. Nous avons ainsi tenté d'extrapoler ces résultats pour l'étude interne débutant en 2021 en se focalisant sur le dosage de la protéine S100B chez les patients âgés de plus de 65 ans et souffrant d'un traumatisme crânien léger.

I. Généralités à propos de la protéine S100B

1. Découverte et expression tissulaire

En 1965, Blake W. Moore de l'université de médecine de St Louis dans le Missouri, isole, à partir de cellules de cerveau de bovin, une protéine soluble dans une solution saturée à 100% de sulfate d'ammonium qu'il nomme S100 ⁽¹⁾⁽²⁾. Cette dernière est une protéine dimérique appartenant à la famille des protéines S100, famille composée de petites protéines de faible poids moléculaires (10kDa par monomère) et caractérisée par l'absence de groupements lipidiques et glucidiques.

Structuellement, la protéine S100B est composée de deux dimères dont au moins une sous-unité bêta parmi les deux sous unités alpha et bêta (aB ou BB). La spécificité cérébrale de la sous unité bêta est liée au fait que celle-ci soit essentiellement synthétisée par les cellules astrogliales. Sa concentration spinale est de 1-2 µg/L.



L'expression cellulaire de S100B est essentiellement cérébrale : astrocytes, cellules épendymaires, plexus choroïde, neurones, cellules gliales, cellules de Schwann.

Elle est cependant également synthétisée à des concentrations moindres (30 à 100 fois inférieure) par des cellules extra-cérébrales : chondrocytes, lymphocytes, cellules vasculaires endothéliales, histiocytes, adipocytes et mélanocytes, ce qui limite l'utilisation de cette protéine dans certains cas particuliers listés ci-dessous.

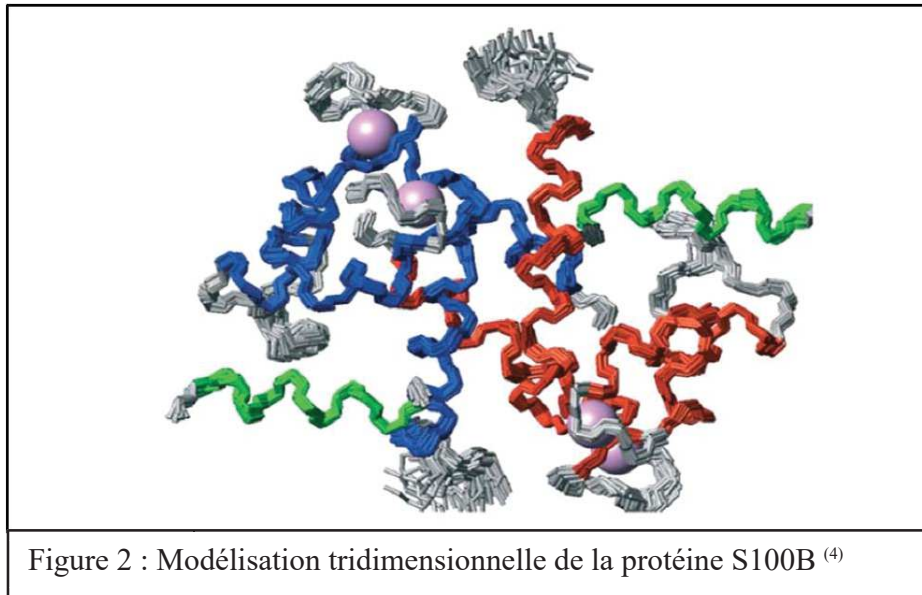
Sa synthèse mélanocytaire explique l'augmentation de la concentration sérique de S100B sans lien avec une pathologie neurologique en cas de mélanomes ou chez le sujet de couleur noire.

De par sa présence chondrocytaire, des concentrations élevées de S100B seront observées chez les polytraumatisés avec fractures multiples notamment des os longs (cas des polytraumatisés, accidents de la voie publique)

Enfin, le gène de la sous unité bêta étant exprimé en position q22 du chromosome 21, les concentrations sériques de S100B seront augmentées chez les patients atteints de trisomie 21.

2. Rôle physiologique

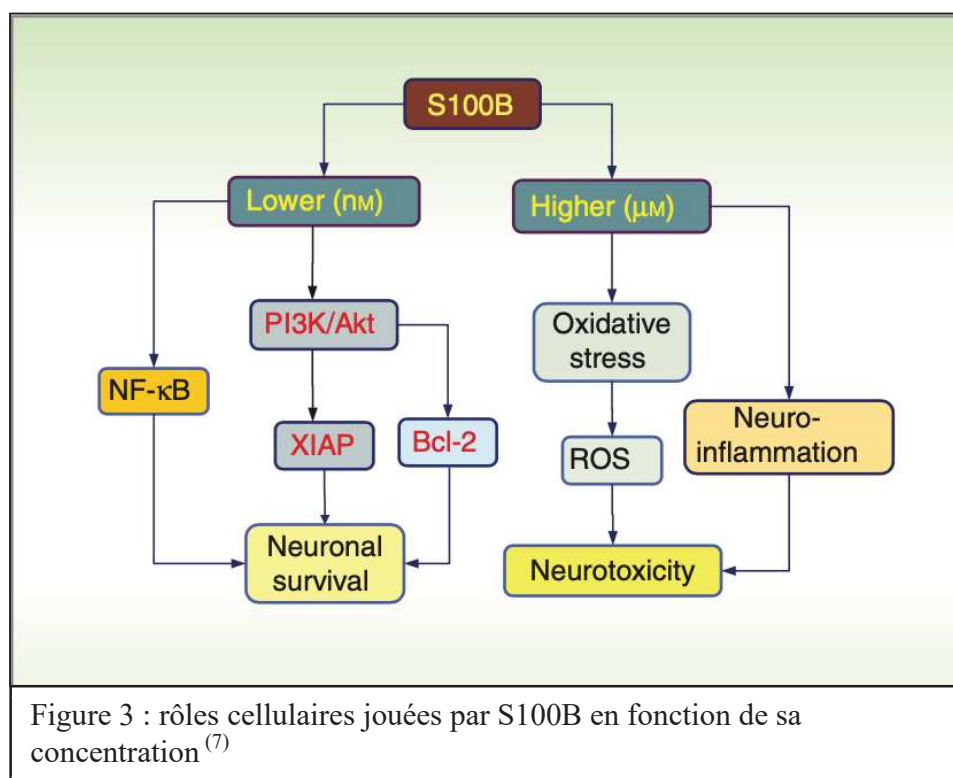
Physiologiquement, la protéine S100B est capable de se lier au calcium par l'intermédiaire de son domaine de type main – EF (motifs classiquement retrouvés dans d'autres protéines de liaison du calcium). Le motif main EF est un motif structurel formé par l'association de deux hélices alpha liées à une boucle formée d'une douzaine d'acides aminés. Cette structure renferme un ion calcium. Sur la figure 2 : la chaîne polypeptidique est représentée par les structures en hélice. Le motif structural de la main EF (hélice - boucle - hélice), reproduit 4 fois, permet l'activité de la protéine c'est-à-dire la fixation du calcium (boucle rose).



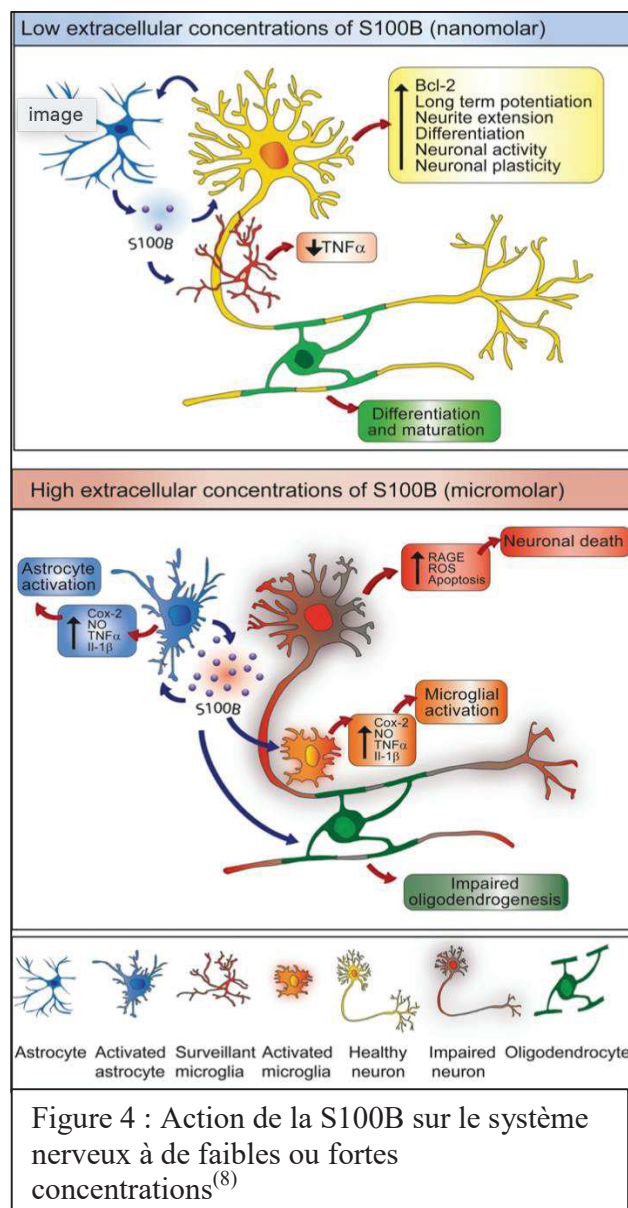
Au niveau intracellulaire, la protéine S100B est impliquée dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire en interagissant avec la membrane intracellulaire, les protéines du cytosquelette et les facteurs de transcriptions. La protéine S100B interagit également avec la protéine Tau, GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein), la tubuline et participe ainsi au maintien de l'architecture cellulaire. Par ailleurs, elle inhibe l'apoptose cellulaire en empêchant la phosphorylation et donc l'activation de la protéine p53.

Au niveau extracellulaire, la protéine S100B interagit avec plusieurs récepteurs de surface pour exercer ses fonctions biologiques. Ses dernières sont à la fois concentration-dépendantes et dépendent de certains facteurs de l'environnement⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Par exemple, la protéine S100B est capable d'exercer son action extracellulaire à travers le récepteur RAGE (Receptor of Advanced Glycation End). Au niveau des myoblastes, la protéine S100B stabilise le facteur de croissance bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) par l'intermédiaire de son récepteur FGFR1 permettant la prolifération et inhibant la différenciation des myoblastes.

A de faibles concentrations, de l'ordre du nanomolaire, la protéine S100B exerce des effets bénéfiques notamment sur la survie neuronale. Elle est particulièrement synthétisée lors de la phase de développement cérébral et permet ainsi le développement neuronal. *Via* sa sécrétion astrogliale, elle permet la croissance des neurones cérébraux. Elle joue également un rôle dans la survie neuronale par l'intermédiaire de l'activation de PI3K qui permet le recrutement et l'activation d'Akt, un important facteur de croissance et de survie cellulaire. Cette activation permet l'activation de XIAP et de Bcl2, deux protéines impliquées dans la régulation négative de l'apoptose. Enfin, S100B augmente aussi l'activité de NF-κB, un autre facteur neuroprotecteur.



A côté de ces effets bénéfiques, à de fortes concentrations, de l'ordre du micromolaire, la S100B exerce des effets délétères. La protéine interagit alors avec le récepteur cellulaire RAGE qu'elle active. Cette interaction S100B-RAGE est responsable d'une augmentation de production de facteurs pro-inflammatoires comme iNOS, le TNF-alpha, l'IL1B, l'IL6 et certaines enzymes impliquées dans le stress oxydatif. En résulte une apoptose neuronale *via* l'activation en excès de la voie ERK1/2 et de la surproduction du facteur oxydatif ROS.



Au niveau de son élimination, une fois ses actions intra et extra cellulaire exercées, la protéine S100B traverse la barrière hématoencéphalique pour être éliminée par voie rénale. Son faible poids moléculaire rend sa clairance indépendante de l'état de fonctionnement du rein. Sa demi-vie est courte, de l'ordre de 30 à 60 minutes.

II. S100B et traumatisme crânien

1. Classification des traumatismes crâniens

Les traumatismes crâniens représentent un enjeu de Santé Publique majeur puisque leur incidence est estimée entre 200 et 300 pour 100 000 habitants/an avec une moyenne de 275 pour 100 000 habitants par an en Europe⁽⁹⁾. La mortalité est quant à elle estimée entre 10 et 20 pour 100 000 habitants. De point de vue de la sévérité, 80 % des traumatismes crâniens sont dits « légers » (TCL), 11% dits « modérés » et seulement 9% sont classés comme « sévères ». Cette incidence est cependant largement sous-estimée car une majorité de patient présentant un TCL ne se présente pas aux urgences et ne sont donc pas recensés.

D'un point de vue épidémiologique, le risque de traumatisme crânien est plus élevé chez les hommes que chez les femmes toutes tranches d'âge confondues. Cette différence tend cependant à s'atténuer à partir de 75 ans.

La définition du TCL ne fait pas consensus dans la littérature puisque différentes définitions coexistent. L'OMS définit, à partir d'une étude sur les TCL réalisée en 2004⁽¹⁰⁾, la WHO Task Force, un traumatisme crânien léger comme : « une lésion aigue du cerveau transmise à la tête

par énergie mécanique résultant d'une force physique externe . Les critères pour un diagnostic clinique comprennent :

- Confusion ou désorientation
- Perte de connaissance inférieure ou égale à 30 minutes
- Amnésie post- traumatique inférieure ou égale à 24 heures.
- Anomalies neurologiques transitoires telles que de signes locaux, convulsions, lésions intracrâniennes ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale
- Un score de Glasgow compris entre 13 et 15 à 30 minutes post-traumatisme ou plus tard lors de la prise en charge médicale. »

Activité	Score	Description
Ouverture des yeux	4	Spontanée
	3	À la demande
	2	À la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Tableau 1 : Score de Glasgow

Parmi les traumatismes crâniens légers, environ 8% des patients présenteront des lésions hémorragiques intracrâniennes non chirurgicales et seulement 1% des TCL nécessiteront un recours à une technique neurochirurgicale.

A côté des TCL, il existe des traumatisés crâniens dits « modérés » présentant un Glasgow entre 9 et 12 et pour lesquels sont retrouvés des troubles de la conscience souvent sévères, associés à des déficits importants.

Enfin, les traumatisés crâniens sévères présentent une altération sévère de la conscience avec un score de Glasgow entre 3 - 8.

2. Diagnostic d'un traumatisme crânien

1. L'imagerie médicale

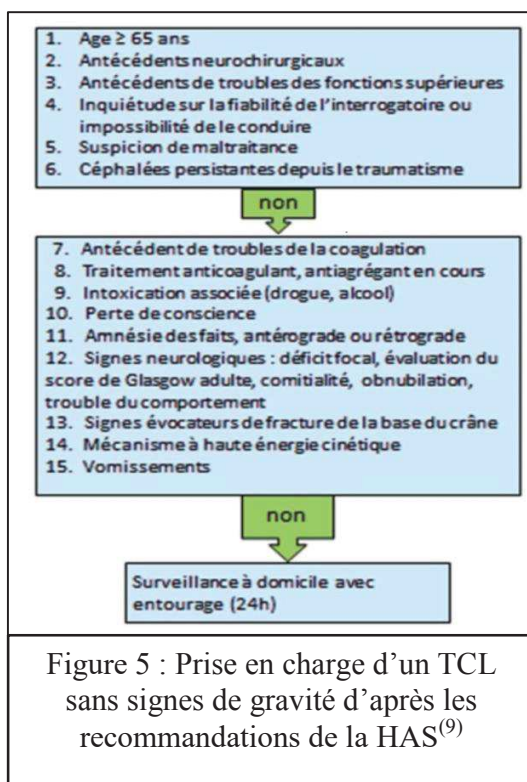
La TDM (Tomodensitométrie) cérébrale ou scanner cérébral est l'examen de référence dans le cadre d'un traumatisme crânien. Les recommandations de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), sur lesquelles reposent les recommandations françaises, ont permis de mettre en évidence des situations qui requièrent un scanner cérébral dans les 8 heures suivant le traumatisme⁽¹¹⁾ :

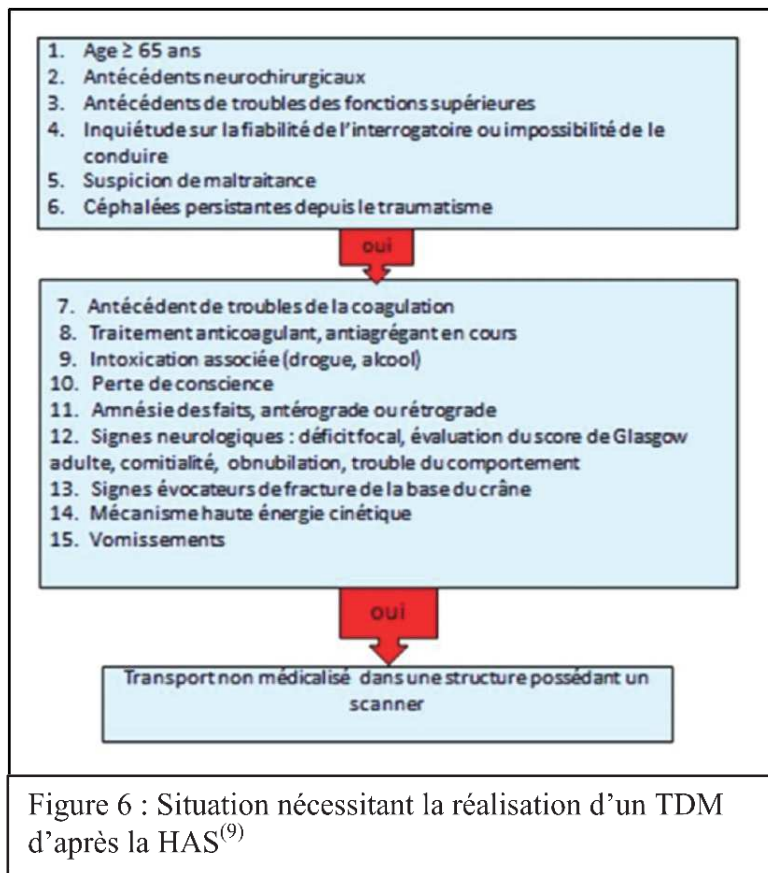
- Age > 65 ans
- Antécédent de trouble de la coagulation
- Patient sous anticoagulant
- Mécanisme traumatique à haute énergie cinétique (piéton renversé par un véhicule motorisé, patient éjecté d'un véhicule, chute de plus d'un mètre ou de plus de 5 marches)
- Amnésie rétrograde de plus de 30 minutes avant le traumatisme.

La TDM doit être réalisée dans l'heure suivant l'arrivée aux Urgences pour les patients présentant :

- Score de Glasgow < 13 à la prise en charge initiale
- Glasgow < 15 à 2 heures du traumatisme
- Suspicion de fracture ouverte ou d'embarrure
- Tout signe de fracture de la base du crâne (hémotympan, ecchymoses périorbitaires, otorrhées ou rhinorrhée de liquide céphalo rachidien)
- Crise d'épilepsie post-traumatique
- Déficit neurologique focal
- Plus d'un épisode de vomissement

La Haute Autorité de santé (HAS) ⁽⁹⁾ propose quant à elle une orientation des patients différente en fonction de l'anamnèse à l'arrivée du médecin régulateur.





<ul style="list-style-type: none"> • 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 (hématypan, ecchymose périorbitaire bilatérale), otorrhée ou rhinorrhée de liquide cébrospinal • Plus d'un épisode de vomissement chez l'adulte • Convulsion post-traumatique • Traitement par AVK
<p>GCS : Glasgow Coma Score AVK : Antivitamine K</p>
<p>Tableau 2 : Facteurs devant faire réaliser un TDM en urgence (moins d'une heure) d'après l'HAS⁽⁹⁾</p>

Bien qu'étant actuellement l'examen de référence d'un TCL, plusieurs problématiques se posent à propos de la TDM cérébrale : accessibilité et disponibilité de l'appareil, coût de l'examen, caractère irradiant ainsi que le délai de réalisation qui participe entre autre à l'engorgement des patients dans les services d'urgences médicales. La question de l'utilisation de cet examen se pose donc dans les TCL notamment grâce à l'émergence du dosage de la S100B. Ce-dernier permet en effet à la fois un retour à domicile du patient plus rapide et une épargne de rayonnements ionisants. Reste à valider ce marqueur d'un point de vue clinique et à réaliser une étude médico-économique afin d'argumenter son utilisation routinière dans un cadre hospitalier.

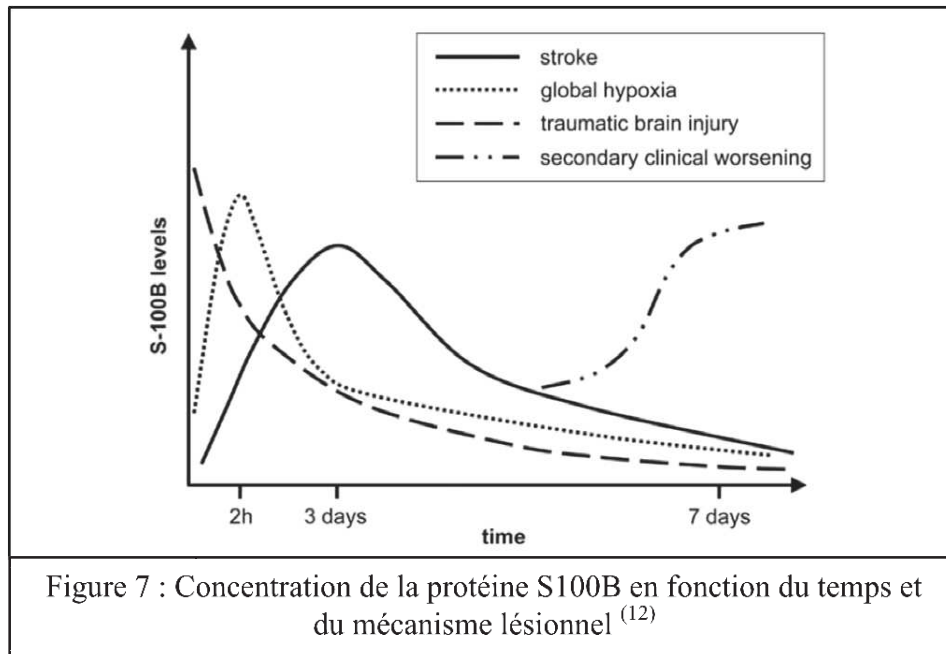
2. Le dosage de la protéine S100B

Depuis quelques années, le dosage de la protéine S100B est une alternative émergente au scanner cérébral.

En effet, l'augmentation de la concentration sérique de cette protéine initialement intracérébrale serait proportionnelle au degré de rupture de la barrière hématoencéphalique générée lors du TC.

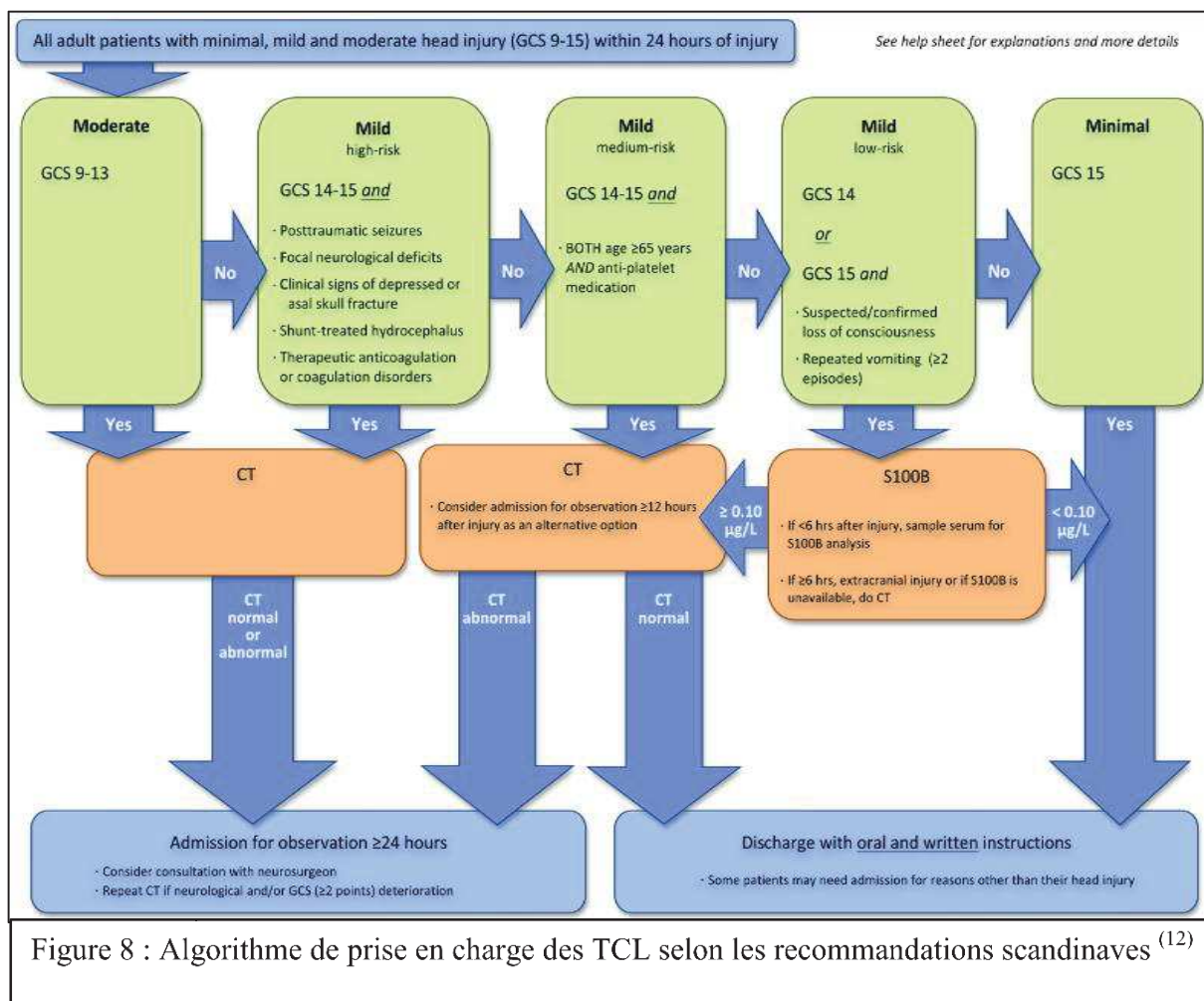
Par ailleurs, lors d'un tel accident, la concentration intracérébrale de S100B est augmentée ce qui facilite son passage au niveau sérique. Plusieurs études ont en effet montré que la protéine S100B joue un rôle majeur dans la dysfonction neuronale après un traumatisme crânien ⁽¹²⁾. Kabadi et al⁽⁶⁾ ont par exemple montré que le volume de la lésion induite par le TC est réduit chez des souris dont l'activité de la S100B a été bloquée. De plus, la protéine S100B participerait au stress oxydatif post-traumatique.

Son passage plasmatique nécessite donc la combinaison d'une nécrose des cellules gliales et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique.



Afin de déterminer la performance de ce marqueur et d'affiner ses indications, plusieurs pays ont depuis quelques années proposé des recommandations intégrant le dosage de la protéine S100B. Dès 2013, le Scandinavian Neurotrauma Committee⁽¹³⁾ a en effet édité de nouvelles recommandations sur la prise en charge du TCL en incluant le dosage de la protéine S100B. Il propose un arbre décisionnel incluant ce dosage à effectuer dans les 6 heures suivant le traumatisme chez les patients présentant un TCL, sans traumatisme extra-crânien ou autres facteurs de risque associés :

- Crise d'épilepsie post traumatique
- Déficit neurologique focal
- Signes de fractures de la base du crâne ou d'embarrure
- Antécédent d'hydrocéphalie dérivée
- Trouble de la coagulation ou traitement anticoagulant
- Age > 65ans associé à un traitement antiagrégant



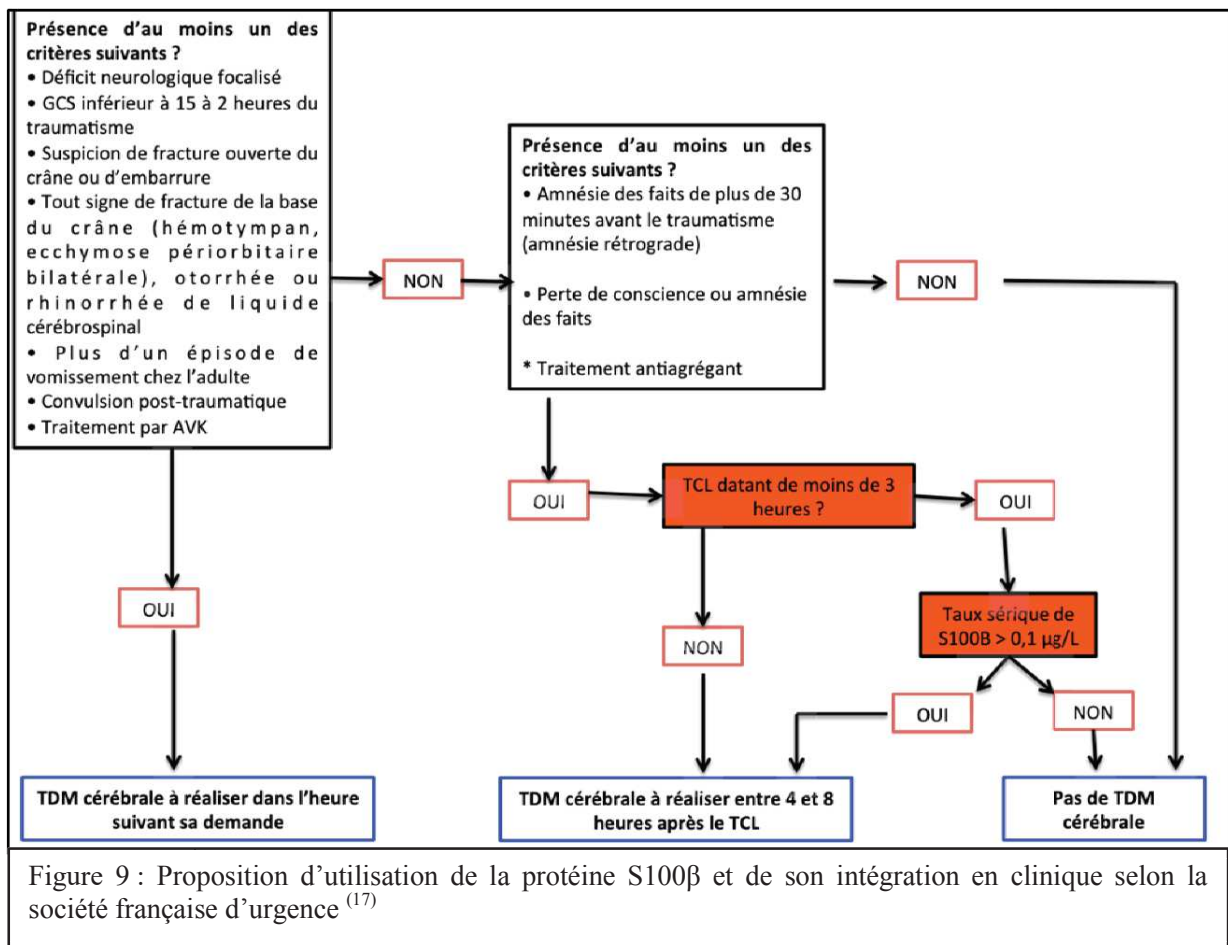
Une étude rétrospective des recommandations scandinaves ⁽¹⁴⁾ a été réalisée en 2015 et a montré une réduction de 32% du nombre de TDM si les recommandations scandinaves avaient été appliquées, tout en ayant une sensibilité de 97%, une spécificité de 34%, une VPP de 8% et une VPN de 100%. Le seuil proposé dans cette étude est de 0,10 µg/L en utilisant la technique de dosage de Roche sur Cobas.

Du point de vue financier, le dosage de la S100B est estimé à environ 39 euros dans les pays scandinaves et leur fait ainsi économiser environ 70 euros par patients par rapport à la TDM.

En 2010, une méta analyse de 12 articles⁽¹⁵⁾ incluant 2466 patients ayant subi un TCL, s'est intéressée au dosage de la protéine S100B par rapport à la TDM et a permis de mettre en évidence une VPN de 99% et une sensibilité de 97% en utilisant une valeur seuil à 0,10 µg/L quand le dosage est réalisé dans les 3 heures suivant le traumatisme⁽¹⁵⁾. A titre de comparaison, cette sensibilité est supérieure à celle des D-dimères dans le diagnostic des embolies pulmonaires qui fait office de marqueur d'exclusion de référence de cette pathologie (sensibilité à 92%).

En 2012, l'étude de Zongo⁽¹⁶⁾ menée au CHU de Bordeaux et ayant inclus 1560 patients atteints de TCL entre décembre 2007 et février 2009 a montré, pour un seuil à 0,12 µg/L, une épargne de 19% de TDM avec une sensibilité du dosage de S100B de 99,1%, une spécificité de 19,7%, une VPN de 8,6% et une VPP de 99,7%.

Depuis lors, en France, plusieurs centres hospitaliers ont intégré le dosage de la protéine S100B dans leur prise en charge des TC légers à risque de complication. La SFMU⁽¹⁷⁾ propose quant à elle, depuis 2014, l'utilisation de la protéine S100B dans la prise en charge des patients présentant un TCL. Ce dosage doit être réalisé dans les trois heures suivant le traumatisme crânien contrairement aux 6 heures fixées dans les recommandations Scandinaves et ce afin de garder une VPN à 100%.



Par ailleurs, il n'est en aucun cas utile de réaliser le dosage de la protéine S100B si la réalisation du TDM n'est pas discutée. En effet, cela entrainerait une sur-prescription du dosage de cette protéine et donc une perte d'intérêt économique. Il est donc important que cette prescription soit encadrée ou séniorisée comme le montre cette feuille de renseignements cliniques à joindre à la prescription au CHU de Clermont-Ferrand. (Figure 10).

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

Éléments à renseigner (obligatoire pour réalisation du dosage) :

Médecin prescripteur : Dr

Délai entre le TCL et le prélèvement sanguin :

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).

Figure 10 : Feuille de renseignements cliniques à joindre à la demande de dosage de la protéine S100B du CHU de Clermont-Ferrand

3. L'étude PROMETHEE

Afin d'évaluer l'utilisation et l'interprétation des dosages de la protéine S100B chez les patients français présentant un TCL, le protocole de soin courant prospective multicentrique PROMETHEE (*Protein S100B for Mild Trauma of the HEad in Emergency patients*) a débuté au niveau national depuis Mai 2018.

Cette étude multicentrique, réalisée dans 15 services de médecine (voir tableau 3), a pour objectif d'inclure au minimum 784 sujets sur une période de 36 mois.

<u>CENTRES PARTICIPANTS</u>			
Centre	Ville	Référent	N° du centre
AP-HP Sud Pitié-Salpêtrière	Paris	Pr Pierre Hausfater	1
Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor	Créteil	Dr Mehdi Khellaf	2
AP-HP Nord Lariboisière	Paris	Dr Anthony Chauvin	3
Hospices Civils de Lyon Pôle Est	Lyon	Dr Axel Benhamed	4
Hôpital Gabriel-Montpied	Clermont-Ferrand	Pr Jeannot Schmidt	5
AP-HM Hôpital La Timone	Marseille	Pr Pierre Michelet	6
Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes Hôpital Carêmeau	Nîmes	Dr Pierre-Géraud Claret	7
Centre Hospitalier Princesse Grace	Monaco	Pr Yann-Erick Claessens	8
HIA Sainte Anne	Toulon	Dr Aurélien Renard	9
Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg – Hôpital Hautepierre	Strasbourg	Dr Pierrick LE BORGNE	10
Centre Hospitalier Universitaire de Rouen – Hôpital Charles Nicolle	Rouen	Pr Luc-marie JOLY	11
Hôpital Purpan	Toulouse	Dr Nathalie Lecoules	12
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers	Poitiers	Pr Olivier Mimoz	13
Centre Hospitalier Universitaire de Nice	Nice	Dr Audrey Bourrier	14
Centre Hospitalier Metz Thionville	Metz-Thionville	Dr Aline Remillon	15

Tableau 3. Centres participants à l'étude PROMETHEE

Son objectif principal est d'évaluer le nombre de TDM cérébraux épargnés chez les patients ayant pu bénéficier d'un dosage de la protéine S100B dans les trois heures suivant le TC. Une

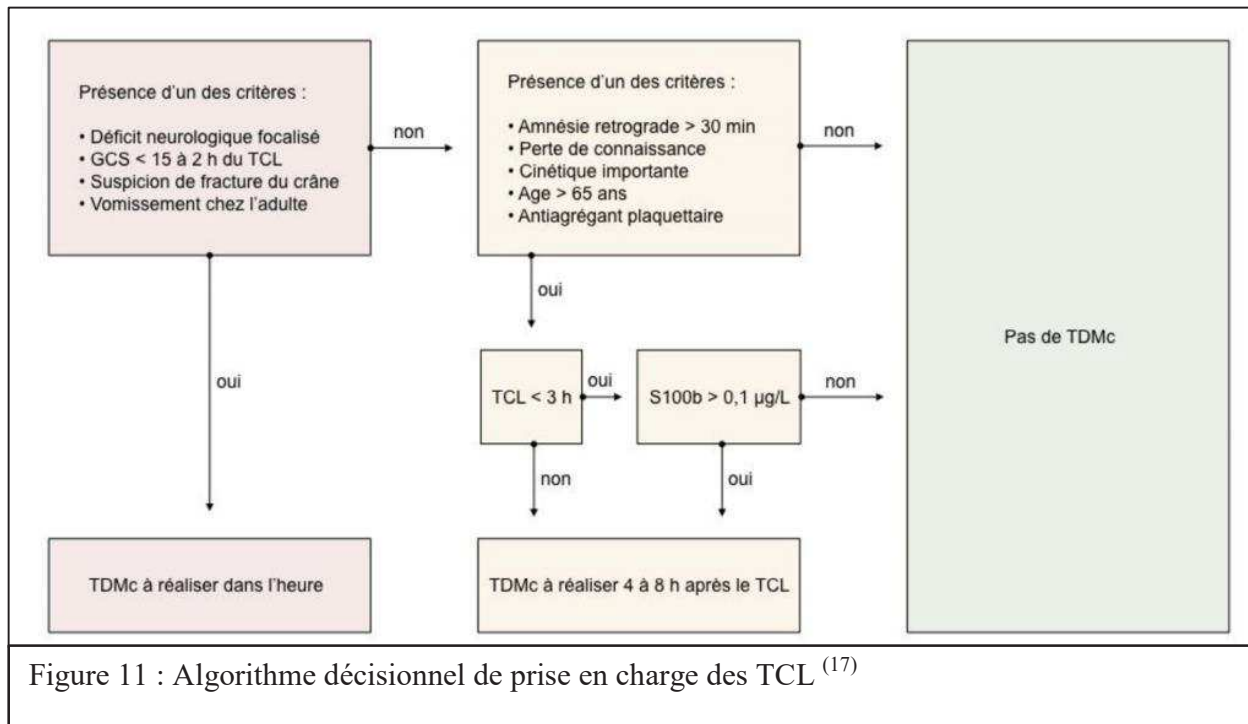
concentration sérique de S100B > 0,105 µg/L oriente le patient vers la TDM, alors qu'à l'inverse, une concentration inférieure à cette valeur permettra d'épargner cet acte d'imagerie au patient et ainsi d'accélérer sa sortie tout en épargnant les frais liés à la TDM.

A titre indicatif, le prix d'une TDM cérébrale en France est estimé à 30,78 € (coût intellectuel) + un forfait technique de 99,51 € soit une somme totale de 130,29 €. Le dosage de la protéine S100B, est quant à elle cotée BHN 120, soit un coût d'environ 32 € en tenant compte de la nomenclature des actes de biologie (NABM) actuellement en vigueur. Si les recommandations étaient suivies, l'économie réalisée serait donc d'environ 71 € par patients⁽¹⁷⁾.

4. Le dosage de S100B aux urgences de Strasbourg dans le cadre de PROMETHEE

Depuis le 1^{er} novembre 2019, les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) ont intégré l'étude PROMETHEE.

A ce titre, le dosage de la S100B est réalisé ou non en suivant l'algorithme décisionnel de Grandpierre et al de 2018⁽¹⁶⁾. Sur la période de novembre 2019 à février 2021, 104 patients ont été inclus. Les résultats préliminaires sont présentés dans la partie VI.



III. S100B et hémorragie sous arachnoïdienne

1. Définition et épidémiologie

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) correspond à un épanchement sanguin au sein du liquide cérébro-spinal contenu dans les citernes arachnoïdiennes de la base du cerveau et de la convexité cérébrale. Dans 85% des cas, une HSA est causée par une rupture d'anévrisme artériel intracrânien.

L'HSA, qui représente 5 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est une pathologie grave nécessitant des soins intensifs. Son incidence est de 5-7 / 100 000 habitants, avec un âge moyen de survenue de 50 ans et une nette prédominance féminine (60%). Sa mortalité est élevée, de

l'ordre de 40%. Par ailleurs, 50% des survivants garderont des séquelles neurologiques à 1 mois⁽¹³⁾.

Les facteurs de risque d'anévrisme intracrânien sont d'après le Collège national d'Anesthésie et de Réanimation :

- Le sexe féminin
- L'HTA
- Le tabac
- Antécédent personnel d'anévrisme intracrânien

D'un point de vue clinique, les signes d'une hémorragie cérébrale sont non-spécifiques : céphalées brutales, inhabituelles, d'emblée maximale, aiguës et persistantes, un syndrome méningé, des troubles de la conscience ou un coma, des nausées, une crise comitiale, des signes végétatifs ou encore des signes de focalisation.

Le diagnostic positif d'une hémorragie est fait par le scanner cérébral sans injection en première intention. On retrouve une hyperdensité spontanée des espaces sous arachnoïdiens.

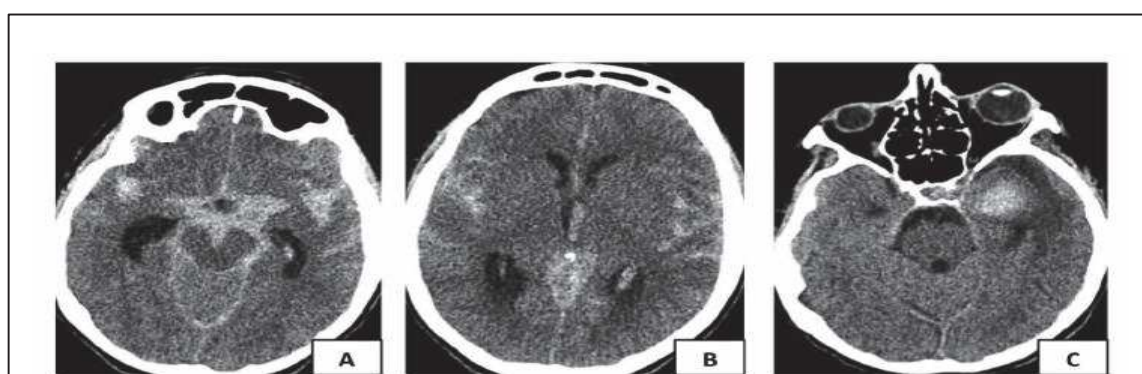
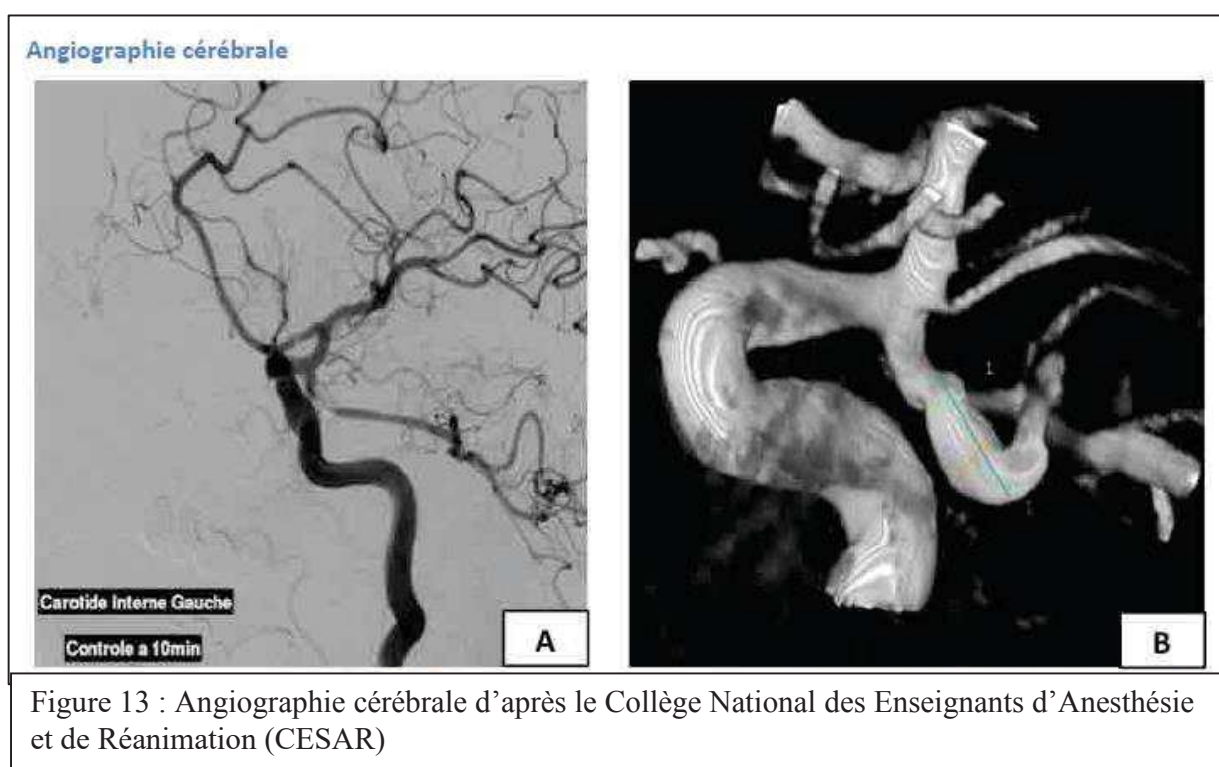


Figure 12 : HSA à la TDM cérébral d'après le Collège National des Enseignants d'Anesthésie et de Réanimation (CESAR)

Le diagnostic étiologique repose sur la TDM cérébrale injectée. Il doit être réalisé en urgence à la recherche d'un anévrisme artériel. La TDM cérébrale avec injection tend à remplacer l'angiographie cérébrale des 4 axes qui reste l'examen de référence pour le diagnostic d'anévrisme intracrânien. L'angiographie cérébrale est utilisée à visée thérapeutique ou si l'anévrisme n'a pas été mis en évidence par l'angio-TDM.



2. S100B et HSA

L'une des problématiques, majeure et redoutée, rencontrée lors de la prise en charge des patients atteints de HSA est le développement d'une ischémie retardée post-HSA qui peut se produire entre le 3^{ème} et le 15^{ème} jour post-HSA avec un pic de fréquence autour du 8^{ème} jour et qui influence fortement le pronostic du patient. Cette ischémie est provoquée par un vasospasme plus ou moins intense des vaisseaux arachnoïdiens. Il peut être asymptomatique et touche environ 45% des patients présentant une HSA. Il devient symptomatique uniquement chez 15% des

patients et constitue alors l'origine de l'ischémie cérébrale. Un vasospasme symptomatique est suspecté si un déficit neurologique survient après le 3^{ème} jour post-HSA. Cette complication de l'HSA est fatale pour environ 15% des patients.

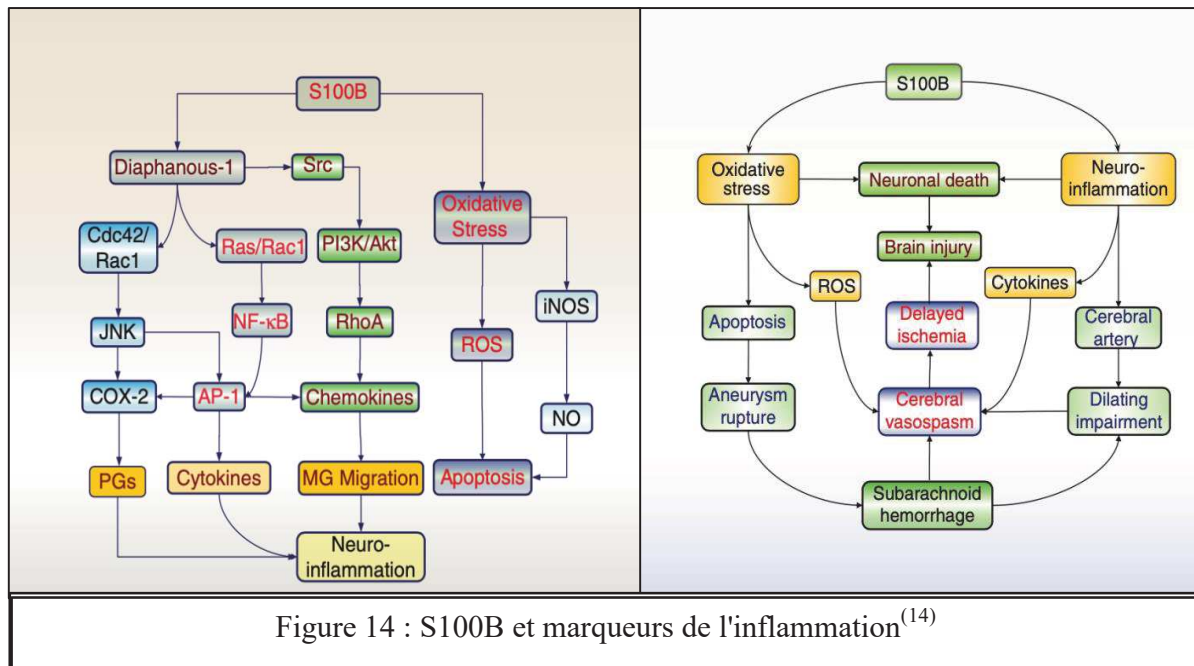
Le vasospasme est dépisté par l'élévation des vitesses au doppler transcrânien. Cet examen doit être réalisé tous les jours lors du suivi des HSA. Le vasospasme, s'il est suspecté au doppler, doit être confirmé par la TDM cérébrale de perfusion ou l'angiographie cérébrale. L'angiographie numérisée conventionnelle est la méthode diagnostique de référence. C'est une méthode invasive et donc réservée aux cas les plus graves. L'angioscanner est quant à lui une alternative moins invasive mais beaucoup moins sensible.

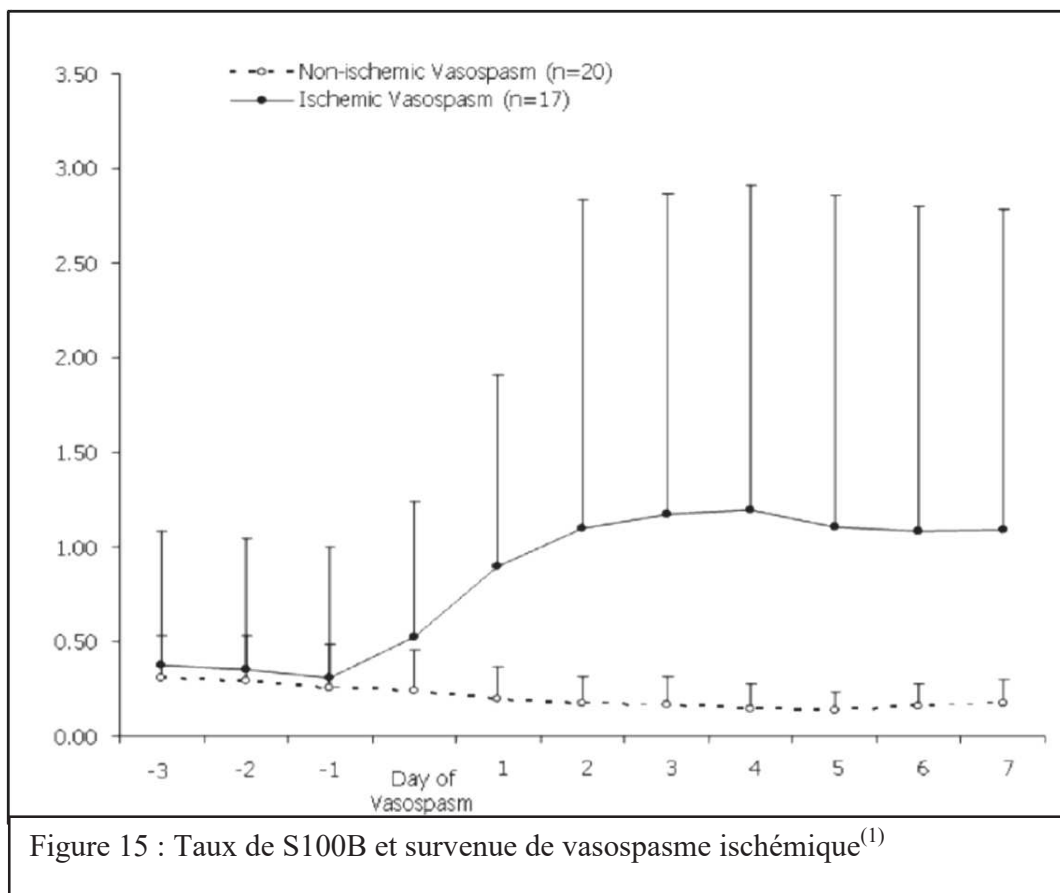
Dans cette optique, le dosage de la protéine S100B pourrait, selon certaines études, être utilisé comme marqueur prédictif d'un vasospasme ischémique post-HSA et comme marqueur pronostique de l'hémorragie cérébrale. En effet, dans leur étude Chong *et al*⁽¹⁴⁾, ont procédé au dosage des protéines S100B et de la NSE dans le sérum et le LCR durant 8 jours post-HSA spontanée. Les résultats indiquent que le dosage de la S100B (dans le LCR et le sérum) ainsi que le dosage de la NSE (dans le LCR uniquement) permettent de prédire le développement d'une hémorragie cérébrale.

Par ailleurs, dans leur revue systématique, Lai and Du⁽¹⁸⁾, ont constaté que des concentrations importantes de S100B dans le sérum sont associées à des infarctus cérébraux et à une dégradation du score de Glasgow. Le suivi de la protéine S100B leur semble donc être un élément pronostique majeur chez les patients ayant présenté une HSA puisque sa concentration semble augmenter proportionnellement à la sévérité de l'hémorragie et serait corrélée au pronostic à six mois.

D'un point de vue physiopathologique, lors d'une HSA, les cellules microgliales sont stimulées augmentant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoire telles que l'interleukine 1B et le TNF-alpha. Cette production accrue semble être potentialisée par la protéine S100B. Ainsi, l'augmentation de cellules microgliales dans le tissu cérébral après une HSA serait un facteur prédictif du vasospasme artériel. Enfin, la mort neuronale et l'accumulation de cellules microgliales suivent la même tendance ce qui laisse supposer que l'accumulation de cellules microgliales participe aux dommages cérébraux après une HSA.

Par ailleurs, lors d'un vasospasme post-HSA, la concentration cérébrale de marqueurs du stress oxydatif augmente ce qui entraîne la génération de ROS (Reactive Oxygen Species) qui participent au mécanisme du vasospasme. La protéine S100B est à nouveau impliquée dans ce mécanisme délétère en augmentant la production de ROS. Le stress oxydatif entrainerait lui-même un changement conformationnel de la protéine S100B lui permettant d'exercer son activité apoptotique⁽⁷⁾.

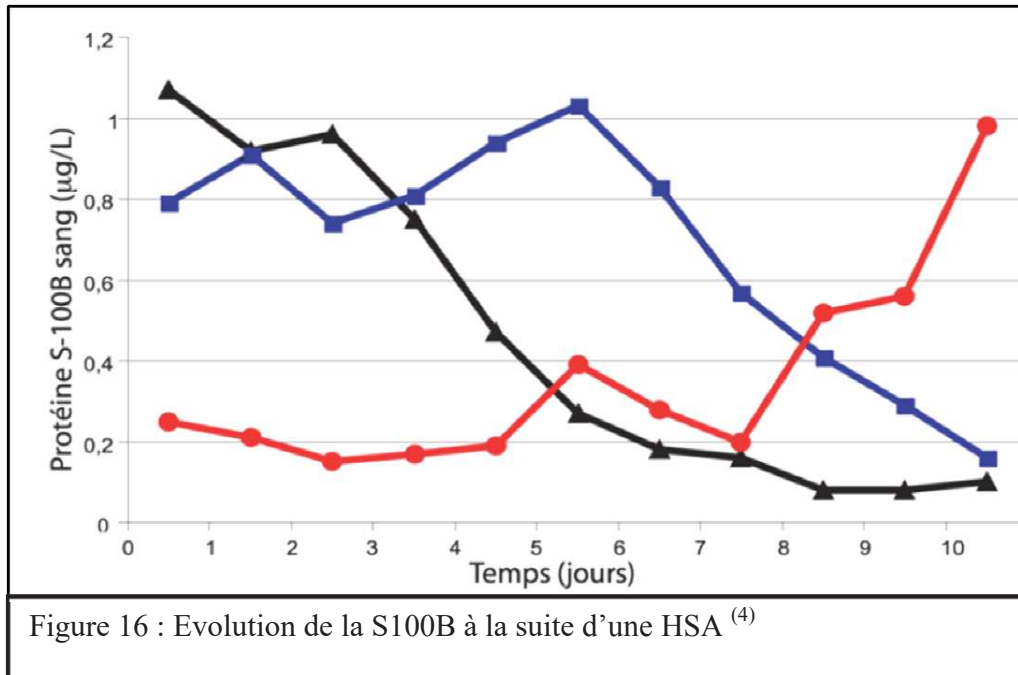




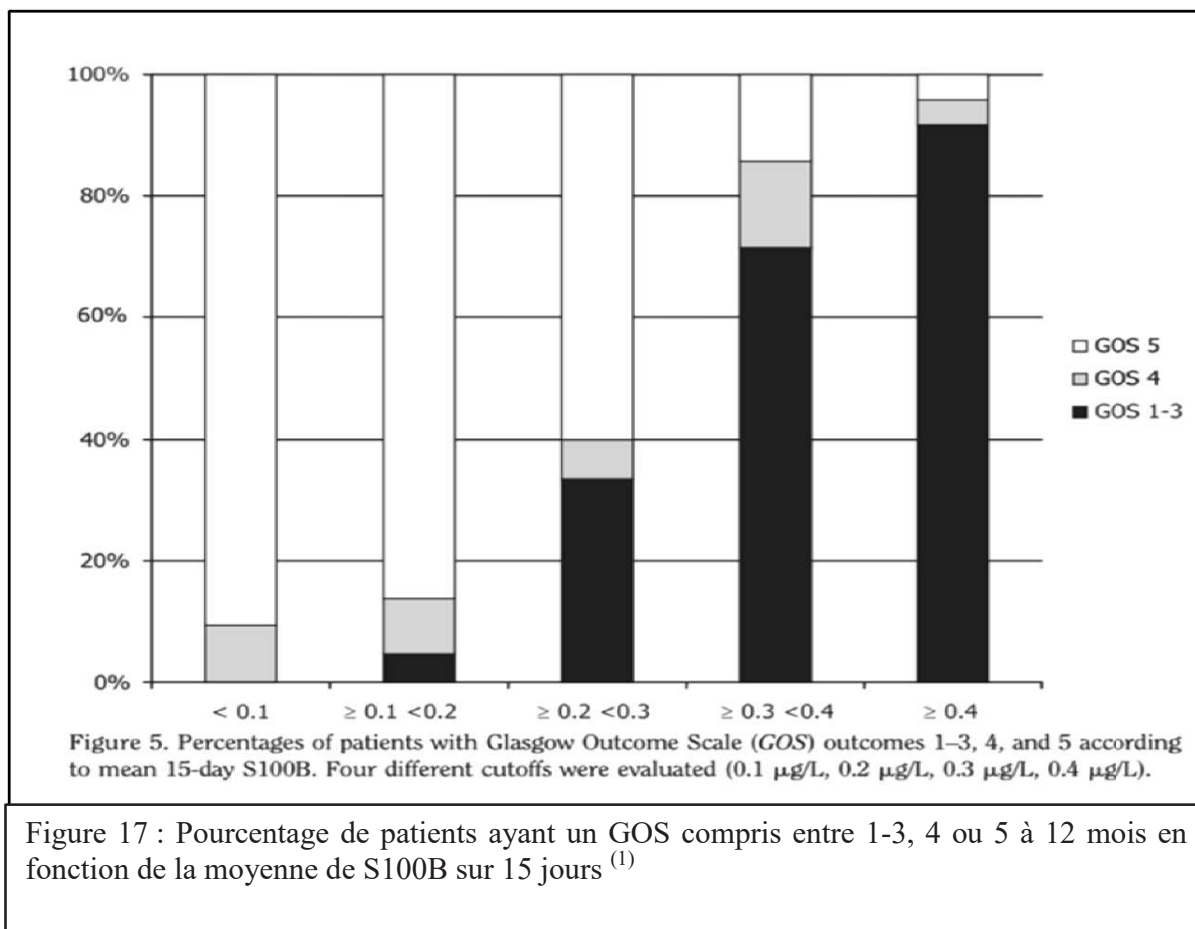
3. Recommandations de la SFAR concernant le dosage de la S100B dans les HSA

Afin de monitorer les HSA à l'aide de la protéine S100B, la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) propose de réaliser un dosage régulier de cette protéine⁽⁴⁾ car cela serait un élément prédictif de vasospasme de façon plus précoce que le doppler crânien. La figure 16 illustre les évolutions possibles de la concentration en S100B à la suite d'une hémorragie intracrânienne. En noir, une décroissance progressive avec un retour à des valeurs physiologiques sont associées à une évolution favorable du patient. En bleu, la ré-augmentation à J3 est

secondaire à un vasospasme artériel. En rouge, l'augmentation de S100B à J8 signe une aggravation importante de l'état du patient.



Afin d'anticiper le pronostic du patient, la SFAR recommande de faire une moyenne des concentrations de S100B sur les 15 premiers jours comme le montre l'étude de Sanchez ⁽¹⁾. En effet, dans cette étude réalisée sur une cohorte de patients avec un GOS (Glasgow Outcome Score : échelle de devenir de Glasgow) compris entre 1 et 3 à 12 mois, la moyenne de la S100B sur 15 jours était de 0,80 µg/L +/- 0,65 vs 0,12 µg/L +/- 0,08 pour les patients au meilleur pronostic (GOS1 : retour à la vie normale, GOS2: incapacité modérée (séquelles mais indépendant), GOS3: incapacité sévère (conscient mais dépendant), GOS4: état végétatif ; GOS5 : décès). Le meilleur cut-off pour prédire l'évolution à 12 mois serait de 0,23 µg/L (spécificité de 90%, sensibilité de 91%, Valeur Prédictive Positive (VPP) de 79% et Valeur Prédictive Négative (VPN) de 97%) ⁽¹⁾.



Par ailleurs, selon Quintard et al⁽¹⁹⁾, un dosage de la protéine S100B à J5 permettrait de prédire l'évolution des patients à 6 mois avec un seuil à 0,13 µg/L.

4. Utilisation du dosage de la S100B dans le cadre de la surveillance des HSA aux HUS

Le dosage de la protéine S100B est en cours de validation au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital de Hautepierre chez les patients atteints de HSA. 42 dosages ont été réalisés entre décembre 2019 et janvier 2021 ce qui correspond au suivi de 30 patients.

IV. Méthodes de dosage de la protéine S100B

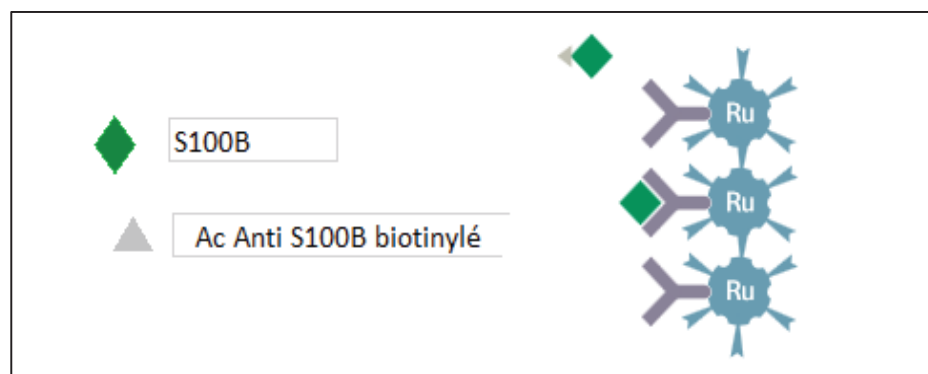
Deux fournisseurs de réactifs de dispositifs de diagnostic médical in vitro (DMDIV) proposent le dosage de la protéine S100B sur l'un ou plusieurs de leurs automates. Il s'agit des sociétés Roche et Diasorin.

1. Roche Cobas®

Il s'agit d'un test immunologique par électrochimiluminescence dite en « sandwich » qui est disponible sur les systèmes d'immunoanalyse Elecsys® et Cobas®. Les anticorps utilisés sont des anticorps monoclonaux de souris anti-S100B.

Principe de la mesure :

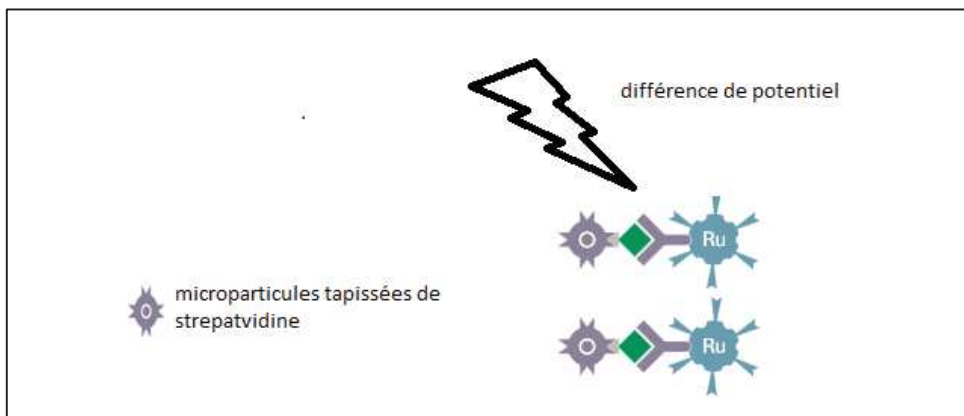
- 20µL d'échantillon contenant une concentration de S100B à déterminer est mis en présence d'anticorps monoclonaux anti-S100 biotinylés et d'anticorps monoclonaux anti-S100B marqués au ruthénium (Ru) : la protéine S100B présente dans le sérum est alors prise en « sandwich » entre les deux anticorps monoclonaux.



- Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine



- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure puis s'en suit une étape de rinçage afin d'éliminer la fraction libre non fixée.
- Une différence de potentiel est appliquée à l'électrode ce qui entraîne la production d'une luminescence mesurée par un photomultiplicateur. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration (en 2 points).



La matrice validée par le fournisseur est le sérum prélevé sur tube de prélèvement sec standard (tube à bouchon rouge) ou contenant un gel séparateur (tube à bouchon jaune).

Les caractéristiques de cette technique sont les suivantes :

- **Stabilité testée par le fournisseur** : Analyte stable 8 heures entre 15 et 25 °C, 2 jours entre 2 et 8 °C, 3 mois à -20 °C.
- **Domaine de mesure** : 0,005 - 39 µg/L
- **Interférences (critère de d'acceptabilité 10%)** : le test n'est pas impacté par l'ictère pour des concentrations de bilirubine inférieure à 680 µmol/L (< 40 mg/dL), par l'hémolyse pour des concentrations en hémoglobine inférieures à < 1,0 g/dL (0,621 mmol/L), ni par la lipémie pour des concentrations en intralipides inférieures à 1500 mg/dL.
- **Valeur seuil** : la valeur seuil définie par la société Roche pour détecter une souffrance cérébrale est de 0,105 µg/L. En utilisant ce seuil, les résultats obtenus avec le test Elecsys® comparés à la TDM dans le diagnostic des TCL affichent une sensibilité de 98,8%, une spécificité de 32,0 %, une VPP de 11 % et une VPN de 99,7 %.
- **Répétabilité et reproductibilité** : des tests de reproductibilité et de répétabilité ont été effectués par le fournisseur sur 5 échantillons dosés en double dans 2 séries par jour pendant 21 jours et affichent les coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité listés ci-dessous (tableau 4) :

	CV répétabilité (en %)	CV reproductibilité (en%)
Niveau 1 : 0,04 – 0,15 ng/mL	≤ 7	≤ 10
Niveau 2 : 0,15 – 1,0 ng/mL	≤ 3	≤ 5
Niveau 3 : > 1ng/mL	≤ 5	≤ 7

Tableau 4 : CV reproductibilité et répétabilité du test S100B Roche d'après la fiche technique du fournisseur

2. Diasorin Liaison®

Il s'agit d'un test immunologique par chimiluminescence basée sur une méthode de type sandwich disponible sur les automates Liaison® ou Liaison XL®.

Les matrices validées par Diasorin pour ce test sont le sérum et le LCR.

- **Stabilité** : le prélèvement peut être conservé 24 heures entre 2 et 8°C. Pour des durées plus longues de conservation, Diasorin préconise de le congeler à plus de - 20°C. Aucune étude de stabilité supplémentaire n'a été effectuée par le fabricant.
- **Domaine de mesure** : 0,02 à 30 µg/L.
- **Valeur seuil** : la valeur seuil définie par la société Diasorin pour détecter une souffrance cérébrale est de 0,150 µg/L. Il est important de relever que ce seuil est différent de celui de la société Roche (0,105µg/L). Il est donc crucial de tenir compte de l'automate utilisé pour l'interprétation des résultats ainsi que dans le cas d'un dosage en cinétique, d'effectuer la cinétique avec la même méthode de dosage.
- **Interférences** : ce test n'est pas impacté par des concentrations de bilirubine inférieures à 0,2 mg/ml, d'hémoglobine inférieure à 125 mg/dl ou de triglycérides inférieures à 30 mg/ml.
- **Répétabilité et reproductibilité** : des tests de répétabilité et de reproductibilité ont été effectués pour différentes concentrations de S100B par le fournisseur⁽¹⁹⁾ (tableau 5)
- **Justesse** : la justesse a été étudiée par des tests de dilution et de surcharge. Le taux de récupération varie respectivement entre 105% et 113% et 91% et 100% selon les niveaux analysés.

Reproductibilité		Répétabilité	
Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne (µg/L)	CV (%)
0,13	8,5	0,11	6,4
0,27	9,3	0,31	3,1
1,82	5,7	1,60	2,8
2,95	7,6	2,60	3,9
7,67	6,7	9,90	2,8
18,40	5,6	18,40	3,6

Tableau 5 : Performances du dosage de la protéine S100B sur Liaison Diasorin d'après la fiche technique fournisseur

3. Comparatif des caractéristiques des deux méthodes

	Roche	Diasorin
Automate	Cobas, Elecsys	Liaison, Liaison XL
Domaine de mesure (µg/L)	0,005 – 39	0,02 - 30
Valeur seuil (µg/L)	0,105	0,150
CV répétabilité (%)	3-7	2,8 – 6,4
Temps dosage	18 min	34 min

Tableau 6 : comparaison des caractéristiques principales des méthodes de dosage de la protéine S100B sur ROCHE Cobas vs DIASORIN Liaison/Liaison XL

Moyenne du niveau	CV reproductibilité (%)		CV répétabilité (%)	
	Cobas e411	Liaison	Cobas e411	Liaison
0,100 µg/L	≤ 7	8,5	≤ 10	6,4
0,250 µg/L	≤ 3	9,3	≤ 5	3,1
2,0 µg/L	≤ 5	5,7	≤ 7	2,8

Tableau 7. Comparaison des performances analytiques de la protéine S100B sur Roche vs Diasorin

En conclusion, d'après les chiffres de répétabilité et de reproductibilité mis à disposition par les fournisseurs, nous pouvons conclure que la reproductibilité est meilleure sur Cobas e411 alors que la répétabilité est meilleure sur Liaison Diasorin.

V. Validation de méthode au laboratoire

Dans la cadre de cette thèse, nous avons procédé à la validation de la méthode du dosage de la protéine S100B sur l'analyseur COBAS e411 (ROCHE) installé au laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'hôpital de Hautepierre. Dans ce cadre, nous avons vérifié les performances de ce test à l'aide des épreuves de répétabilité et de reproductibilité. Nous avons ensuite comparé les résultats de ce dosage sur différentes matrices (sérum, plasma hépariné, plasma EDTA) puisque cette étude n'avait pas été faite par le fournisseur et que la littérature scientifique à ce sujet est quasi inexistante. Enfin, nous avons étudié la stabilité de la protéine S100B dans différentes conditions de conservation afin de déterminer la plus adéquate à utiliser dans la pratique quotidienne au laboratoire.

1. Épreuve de répétabilité

A. Introduction

Selon la norme internationale, applicable à la biologie médicale, NF EN ISO 15189 – version 2012 : « L'essai de répétabilité consiste à analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, même étalonnage dans un délai le plus court possible. L'objectif est de caractériser la meilleure performance possible, dans des conditions optimales et de vérifier le bon fonctionnement du système (instrument/réactif) pour l'analyte concerné. L'évaluation de la répétabilité est indispensable lors de l'installation d'un nouvel analyseur afin de connaître les performances initiales»⁽²¹⁾.

B. Matériel et méthode

L'étude de répétabilité a été réalisée au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital de Hautepierre sur l'automate COBAS® e411® de la société Roche utilisé dans le cadre de l'étude PROMETHEE.

Le protocole retenu est le suivant : 30 dosages successifs, le même jour, pour chacun des 2 niveaux de contrôles de qualité internes (CQI) de S100B du fournisseur : PCU1 (niveau de contrôle bas à 0,192 µg/L) et PCU2 (niveau de contrôle haut à 2,31 µg/L).

C. Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau 8 :

Répétabilité								
Échantillon	Nombre de valeurs	Niveaux	Moyenne (µg/L)	Écart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire	Conclusion
CIQ PCU1	30	1	0,192	0,0042	2,2	≤ 3	3	Conforme
CIQ PCU2		2	2,31	0,059	2,6	≤ 5	5	Conforme

Tableau 8 : Résultats des tests de répétabilité du dosage S100B sur COBAS e411

D. Conclusion

Les CV de répétabilité retrouvés lors de notre test sont donc conformes aux données fournisseurs et conformes aux exigences du laboratoire pour une utilisation clinique.

2. Epreuve de reproductibilité

A. Introduction

Selon la norme internationale, applicable à la biologie médicale, NF EN ISO 15189 – version 2012 : « *L'essai de fidélité intermédiaire (ou reproductibilité intra-laboratoire) consiste à analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un facteur : opérateur, temps, lots de réactifs, étalonnages ... Il permet de paramétrer les critères d'acceptation des antécédents en combinaison avec les variations biologiques notamment dans le cas de systèmes d'aides à la décision.* »⁽²⁰⁾

Les résultats obtenus par l'épreuve de reproductibilité correspondent donc à la performance de l'automate en situation routinière pour le paramètre testé. Si les résultats obtenus se rapprochent de ceux de la répétabilité, la méthode est dite « robuste » car ses performances sont peu influencées par des changements variés (opérateurs, lots de réactifs et de contrôles, température...).

B. Matériel et méthode

Des contrôles de qualité interne (CQI) sont passés régulièrement sur l'automate avant chaque dosage de S100B. Il existe un niveau de contrôle bas et un niveau de contrôle haut. La reproductibilité pour chaque niveau de contrôle a été calculée à partir de ces différents résultats de CQI passés de novembre 2019 à août 2020.

C. Résultats

Les résultats de reproductibilité (fidélité intermédiaire) sont représentés dans le tableau 9 :

Reproductibilité								
Échantillon	Nombre de valeurs	Niveaux	Moyenne (µg/L)	Écart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire	Conclusion
CIQ	66	1	0,206	0,018	9	≤ 5	10	Acceptable
	91	2	2,59	0,27	10,4	≤ 7	10	Acceptable

Tableau 9 : Résultats des tests de reproductibilité du dosage de la protéine S100B sur Cobas e411

D. Conclusion

Les CV de reproductibilité sont supérieurs à ceux annoncés par le fournisseur. Cependant, ils restent conformes aux exigences du laboratoire pour une utilisation clinique avec un CV fixé à 10%.

3. Corrélation inter-matrices

A. Introduction

Au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital de Hautepierre, le dosage de la protéine S100B se fait exclusivement sur sérum prélevé à l'aide d'un tube sec avec gel séparateur (tube à bouchon jaune) conformément aux recommandations du fournisseur.

Cependant, dans la pratique quotidienne, il arrive que ce tube soit oublié lors de la phase de prélèvement étant donné que la large majorité d'un bilan biochimique se fait sur plasma hépariné prélevé à l'aide d'un tube hépariné avec gel séparateur (tube à bouchon vert clair). Ce dosage devant être réalisé dans les 3 heures suivant le traumatisme crânien, le prélèvement *a posteriori* du tube jaune initialement oublié peut être un élément limitant la réalisation du dosage de la protéine S100B et donc d'une prise en charge optimale du patient.

Une autre situation clinique au détour de laquelle le dosage obligatoire sur tube sec peut poser problème est le dosage *a posteriori* de S100B chez un patient chez lequel cela n'avait pas initialement été prévu. Ce peut être le cas d'un patient de réanimation pour lequel le service clinique souhaiterait connaître l'état de souffrance cérébrale à l'admission ou avoir un taux basal de S100B pour évaluer la cinétique de ce marqueur.

Comme un tube sec est rarement prélevé lors du bilan d'admission, il est souvent impossible d'effectuer le dosage de la protéine S100B après coup sur les tubes prélevés à l'admission du patient.

Un dosage sur tube hépariné ou EDTA, qui eux sont prélevés de manière quasi-systématique, serait opportun. La possibilité d'effectuer le dosage sur d'autres matrices semble donc être intéressante dans un certain nombre de cas de figure.

Les objectifs de l'étude de corrélation inter-matrice dont les résultats sont présentés ci-dessous, étaient donc multiples :

- Etudier la faisabilité d'un dosage de S100B sur plasma hépariné et plasma EDTA
- Dans le cas où le dosage est faisable sur ces matrices, étudier leur degré de corrélation avec la matrice de référence : le sérum

B. Matériel et méthode

a) Cohorte

Entre décembre 2020 et février 2021, nous avons dosé la protéine S100B sur des échantillons appariés (sérum, plasma hépariné et plasma EDTA) anonymisés, issus de patients hospitalisés aux HUS et pour lesquels un dosage de S100B avait été initialement adressé au laboratoire. Notre étude s'est limitée à 31 patients étant donné le coût relativement élevé du dosage de la S100B (12 euros Hors taxes).

b) Pré-analytique

Après admission au laboratoire, les tubes ont tous été centrifugés selon la procédure standard du laboratoire (10 minutes à 2300 G) afin de séparer le sérum ou plasma des éléments figurés du sang.

Le dosage de la protéine S100B a été effectué en premier lieu sur sérum afin de rendre rapidement les résultats au service clinique et afin de sélectionner les échantillons dont la concentration de S100B avait un intérêt particulier pour notre étude (cut-off, sérums dont la concentration n'avait pas encore été testée ...). Une fois le résultat de S100B rendu sur tube sec, si sa concentration avait un intérêt pour notre étude, son dosage a ensuite été effectué dans un laps de temps maximal de 12 heures sur plasma.

Les références des tubes utilisés pour cette étude sont les suivantes :

- Tube sec: Beckton-Dickinson diagnostics vacutainer STT II advanced
- Tube hépariné : Beckton-Dickinson diagnostics vacutainer LH PST II
- Tube EDTA : Beckton-Dickinson diagnostics vacutainer EDTA K2

c) Exploitation des données

Les résultats obtenus sur les différentes matrices ont été comparés à l'aide du logiciel informatique Excel[®]. Le critère d'acceptabilité de la comparaison de deux points retenus est celui utilisé par Roche pour ses tests d'interférence du dosage de S100B (indiqué dans la notice d'utilisation) soit une différence maximale de 10%. Cette valeur correspond également à celle de la reproductibilité de ce dosage au seuil décisionnel de 0,105 µg/l.

C. Résultats

a) Sérum vs plasma EDTA

Après un avoir obtenu des résultats de dosage de S100B inférieurs à la limite de détection du test ($< 0,05 \mu\text{g/L}$) sur les cinq premiers plasmas EDTA analysés et au vu du prix relativement élevé du dosage, nous avons abandonné les tests sur cette matrice car il existe visiblement une interférence très forte entre cette matrice et l'un des composants du test S100B. Il est probable que l'EDTA, un chélateur irréversible du calcium, interfère très fortement avec l'un des composés impliqués dans le dosage de la S100B.

Cette matrice n'est donc pas utilisable pour le dosage de la S100B sur ROCHE COBAS e411.

Ces résultats vont dans le sens de ceux obtenus dans l'étude de Rezaii ⁽²¹⁾, où l'auteur conclut que la concentration de S100B dans le plasma EDTA est inférieure à la limite de détection pour tous les échantillons (figure 18). L'automate utilisé pour le dosage de la protéine S100B dans cette étude était un Cobas 6000 de Roche, utilisant donc la même technologie que le COBAS e411 que nous avons testé.

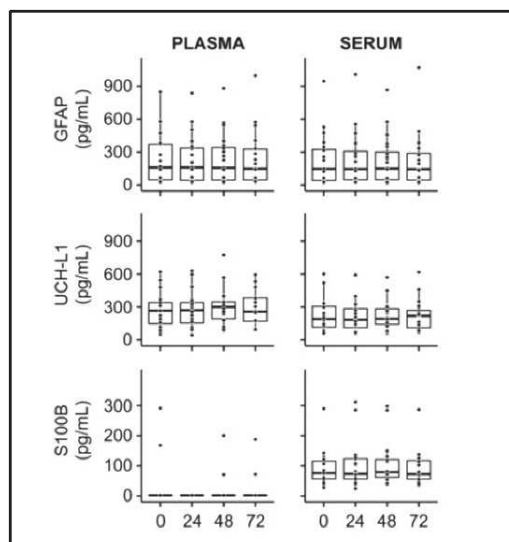
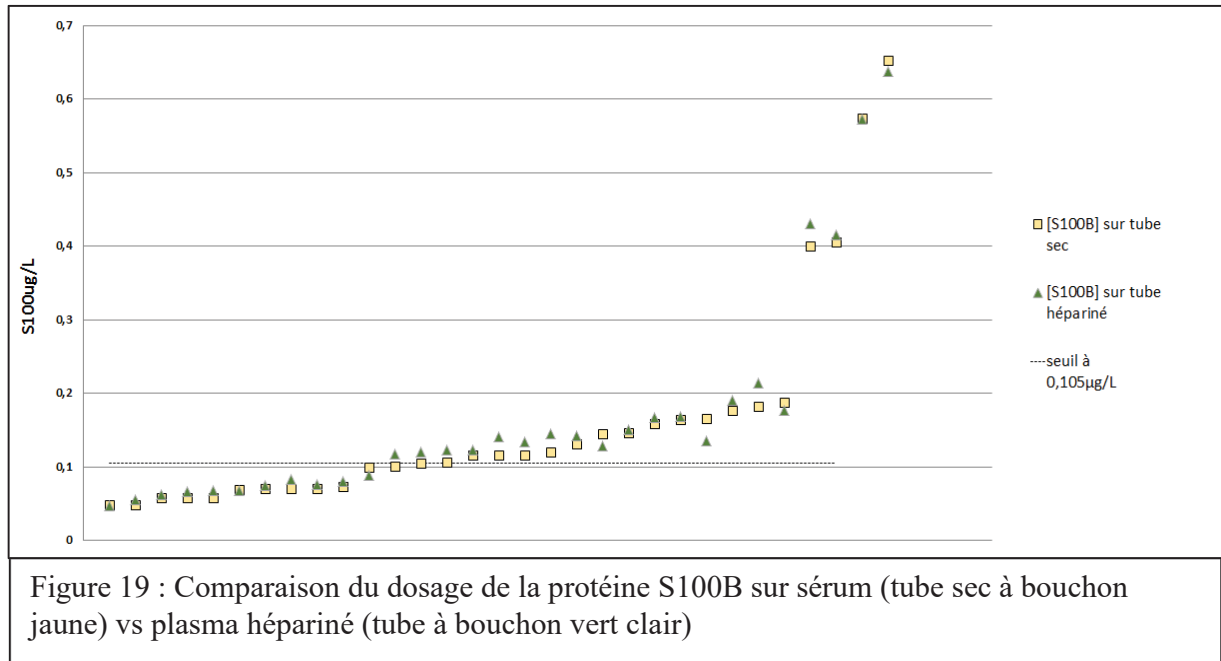


Figure 18 : Dosage sur plasma vs sérum de la protéine S100B d'après Rezaii ⁽²¹⁾

b) Sérum vs plasma hépariné

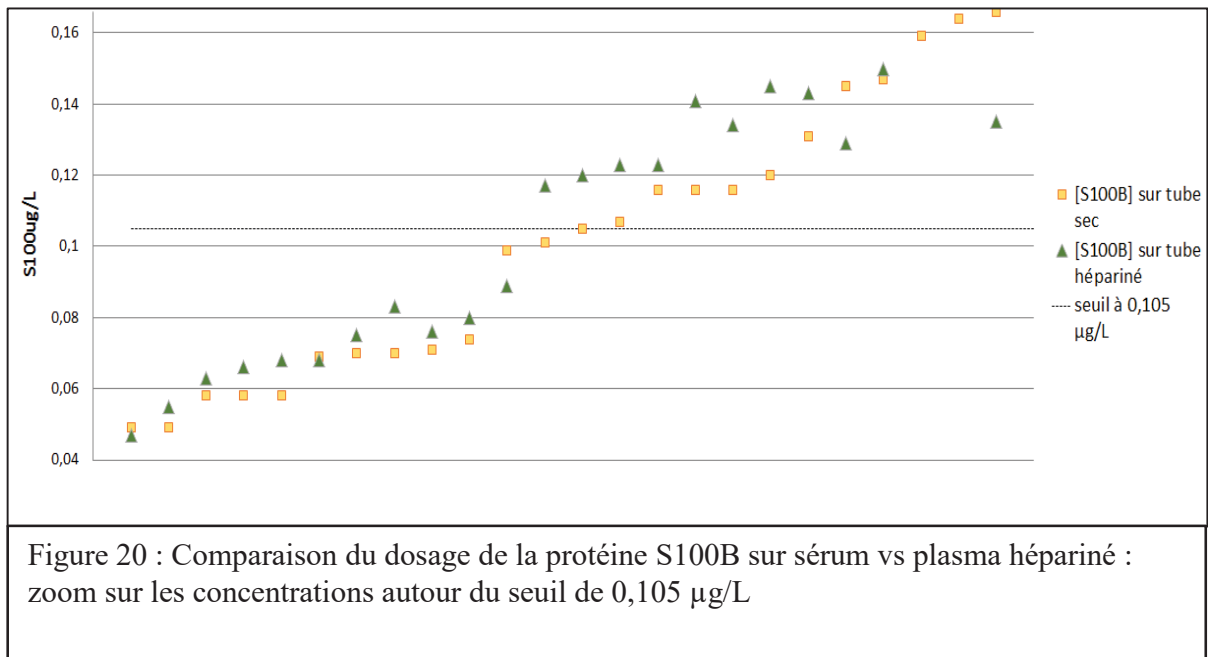
Les résultats bruts des dosages effectués pour un même échantillon sur sérum et plasma hépariné figurent en annexe 1 et sont schématisés à l'aide de la figure 19.



La figure 19 ci-dessus représente le dosage de la protéine S100B pour un même prélèvement sur plasma hépariné et sérum. Le cut-off décisionnel à 0,105 µg/L est quant à lui représenté par la droite en pointillé.

Pour 27 échantillons sur les 31 analysés, la concentration mesurée était plus élevée sur plasma hépariné que sur la matrice de référence, le sérum. Cependant, ces différences de concentrations mesurées n'ont eu aucun d'impact sur l'interprétation globale du résultat. En effet, un dosage supérieur au seuil décisionnel (> 0,105 µg/l) sur sérum est resté supérieur à ce seuil sur plasma hépariné dans tous les cas de figures étudiés. Il en va de même pour les dosages inférieurs au

seuil décisionnel qui restent négatifs quel que soit la matrice étudiée à l'exception du point 12 pour lequel le dosage est au seuil sur sérum (0,101 $\mu\text{g/L}$) et légèrement supérieur au seuil sur plasma hépariné (0,117 $\mu\text{g/L}$). En tenant compte du seuil d'acceptabilité retenu (10%), on ne retrouve pas de différence significative entre les valeurs obtenues sur plasma hépariné et sérum.



La figure 20 se focalise sur les échantillons se situant autour du seuil décisionnel (0,105 $\mu\text{g/L}$) puisque c'est à ce niveau qu'il est important de ne pas avoir de différence significative. En effet, un résultat positif conduira le patient à la TDM tandis qu'un résultat négatif lui permettra le retour à domicile sans TDM. Là encore, pour des valeurs proches du seuil, il n'existe aucune différence significative ($> 10\%$) lorsque le dosage est effectué sur tube sec ou hépariné pour un même patient.

D. Conclusion

Dans notre étude réalisée au laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'hôpital de Haute-pierre, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives ($> 10\%$) entre les dosages de S100B effectués sur sérum ou sur plasma hépariné. Il existe cependant un biais positif quasi-systématique entre ces deux matrices, le plasma hépariné fournissant des résultats légèrement supérieurs à ceux du sérum.

Dans le cadre d'un dosage unique de S100B, tel qu'effectué dans le TCL, ce dosage doit néanmoins se faire préférentiellement sur sérum afin de respecter les consignes du fabricant. Grâce à notre étude, nous avons montré qu'il était cependant possible d'accepter, de façon dérogatoire, le dosage sur plasma hépariné s'il n'est techniquement et/ou chronologiquement pas possible d'effectuer le dosage sur un prélèvement sérique. En effet, le dosage sur cette matrice est bien corrélé à celui obtenu sur sérum et le fait que les valeurs soient légèrement plus élevées sur plasma hépariné assure une certaine sécurité d'emploi puisque cela va majorer légèrement les faux positifs donc le recours à une TDM cérébrale et en aucun cas entraîner le renvoi d'un patient à domicile alors qu'il souffre de lésions cérébrales.

Dans le cadre d'un dosage en cinétique, tel qu'effectué dans le suivi d'un HSA, le dosage peut se faire indifféremment sur plasma hépariné ou sérum à condition que le suivi se fasse toujours sur la même matrice. En effet, les différences, même si non significatives, peuvent avoir un impact sur l'interprétation du dosage et donc sur la prise en charge du patient dans le suivi des HSA.

4. Étude de stabilité

A. Introduction

Conformément à la Normes Internationale applicable à la biologie médicale NF EN ISO 15189⁽¹⁹⁾: « Les échantillons doivent être stockés pendant une durée spécifiée dans des conditions garantissant la stabilité de leurs propriétés afin de permettre la répétition de l'analyse après le compte rendu du résultat ou des analyses complémentaires. »

La stabilité d'un échantillon est définie comme sa capacité à conserver la valeur initiale d'une mesurande pour une période définie à l'intérieur des limites acceptables et sous des conditions de conservation définie⁽²¹⁾.

Dans la notice technique du dosage de la protéine S100B sur COBAS[®], il est spécifié que cette protéine est stable 8 heures entre 15 et 25°C, 2 jours entre 2 et 8°C et 3 mois à -20°C. Ces données bien qu'ayant le mérite d'exister, nous semble incomplètes. En effet, il nous semble intéressant d'affiner l'étude de la stabilité à T° ambiante et à +4°C ainsi que d'allonger la durée d'étude concernant la stabilité à -20°C puisque de nombreux échantillons sont stockés sur le long terme avant d'être analysés. Enfin, nous avons également souhaité étudier la stabilité de la S100B à -80°C puisque c'est cette condition de stockage qui est souvent employée pour le stockage à long terme de certains échantillons, notamment dans le cadre des collections biologiques ou des protocoles cliniques.

B. Matériel et méthode

De décembre 2020 à février 2021, plusieurs fonds de tubes secs (sérum) de patients pour lesquels un dosage de la protéine S100B avait été demandé par un service clinique ont été poolés et congelés afin d'obtenir deux niveaux de concentrations de S100B : un niveau bas avec une

moyenne à 0,102 µg/L correspondant au cut-off décisionnel et un niveau haut avec une moyenne à 0,217 µg/L.

19 aliquots ont ainsi été réalisés pour chaque niveau afin de pouvoir tester plusieurs températures de stockage : température ambiante (TA), +4°C, -20°C et -80°C.

La stabilité du dosage a été étudiée en dosant la protéine S100B selon le planning suivant :

- A température ambiante : J0-H24-H48-H72
- A +4°C : J0-H24-H48-H72-H96-J5-J7
- A -20°C : J0-J3-J5-J7-J30-J60-J90-J120
- A -80°C : J0-J3-J5-J7-J30-J60-J90-J120

Chaque aliquot a été utilisé au fur et à mesure de la procédure de telle sorte à ce que seuls les échantillons utiles au dosage soient déstockés permettant d'éviter des cycles de congélation/décongélation pouvant potentiellement impacter la concentration de S100B.

Comme pour l'étude de comparaison des matrices, le critère de comparaison a été fixé à 10 %.

C. Résultats

a) Stabilité à température ambiante et à 4°C

Les résultats de la stabilité à température ambiante et à + 4°C sont rapportés dans le tableau 10 ci-dessous. Les résultats sont représentés avec leur incertitude de +/- 10%.

		J0	H24	H48	H72	H96	J5	J7
TA	BASSE	0,111 [0,099; 0,122]	0,094 [0,085; 0,103]	0,082 [0,073; 0,09]	0,072 [0,065; 0,080]	x	x	
	HAUTE	0,24 [0,216; 0,264]	0,215 [0,193; 0,237]	0,189 [0,170; 0,208]	0,174 [0,157; 0,191]	x	x	
4°C	BASSE	0,111 [0,1; 0,122]	0,09 [0,081; 0,099]	0,077 [0,069; 0,085]	0,071 [0,064; 0,078]	0,069 [0,062; 0,076]	0,063 [0,057; 0,069]	0,059 [0,053; 0,065]
	HAUTE	0,24 [0,216; 0,264]	0,25 [0,18; 0,22]	0,175 [0,158; 0,193]	0,165 [0,144; 0,176]	0,152 [0,137; 0,167]	0,146 [0,131; 0,161]	0,134 [0,121; 0,147]

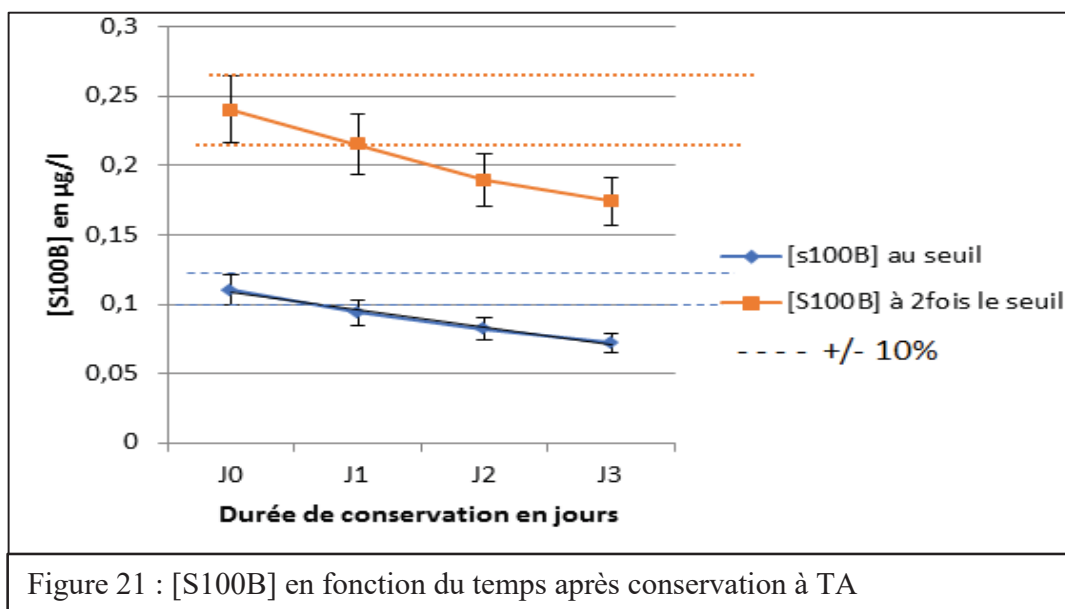
Tableau 10 : [S100B] après conservation à TA et à + 4°C

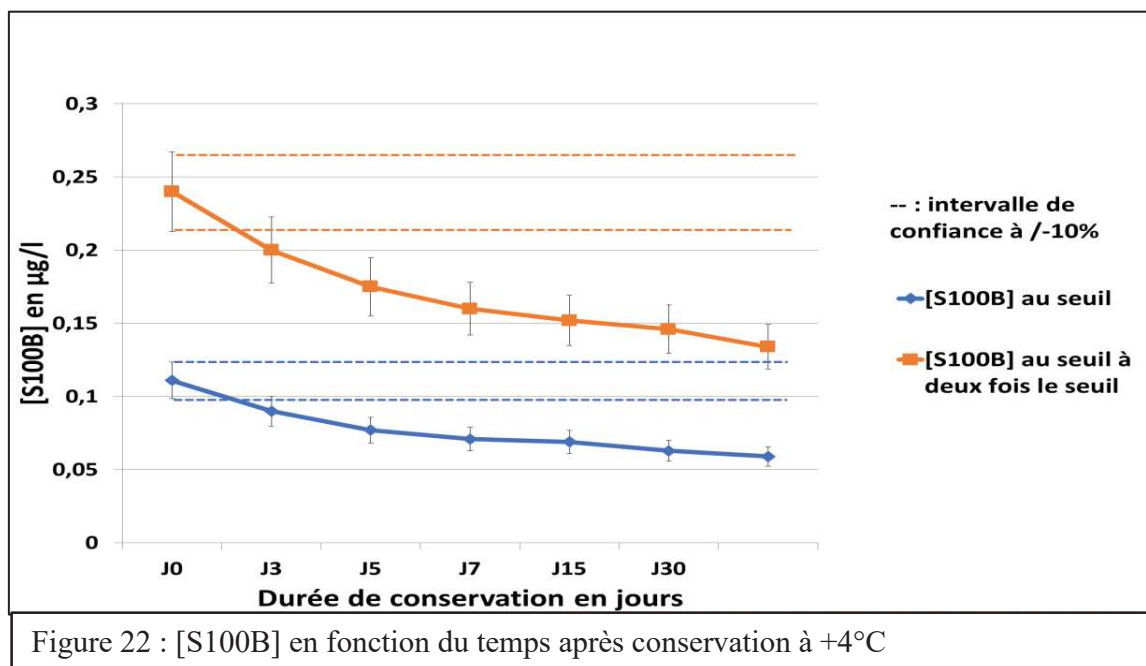
D'après les résultats du tableau 10, aux températures étudiées (température ambiante et +4°C), l'échantillon est stable seulement 24 heures. En effet dès 48 heures, le dosage de la S100B est significativement plus bas qu'à J0 (figure 21-22), témoignant d'une dégradation importante de la protéine dans ces conditions de stockage.

De ce fait, à température ambiante, les résultats sont conformes aux données fournisseur qui annoncent une stabilité de 8 heures entre 15 et 25°C. Cependant, nos données diffèrent de la fiche technique du fournisseur qui annonce une stabilité de 48 heures entre 2 et 8°C.

Au laboratoire de biochimie de Haute-pierre, dans le cas où le dosage de la S100B ne peut être réalisé immédiatement, il a été décidé des conditions pré-analytiques suivantes :

- Si analyse réalisable dans les 24h post-centrifugation : stockage à +4°C
- Si analyse non-réalisable dans les 24h : congélation à -20°C





Nos résultats vont à l'encontre de certaines conclusions retrouvées dans la littérature scientifique. En effet, selon l'étude de Rezaii et al ⁽²²⁾, il n'y a pas de différence significative sur les résultats à J3 lorsque les prélèvements sont conservés à +4°C contrairement à nos résultats.

	Day 0 vs 1		Day 0 vs 2		Day 0 vs 3	
	Plasma	Serum	Plasma	Serum	Plasma	Serum
GFAP	0.9978	0.9983	0.9953	0.9955	0.9906	0.9928
UCH-L1	0.9824	0.9646	0.9583	0.9513	0.9122	0.9521
S100B	NA	0.9940	NA	0.9867	NA	0.9878

All relationships were found to be significant (all p < 0.0001); NA indicates not available.

Tableau 11 : Corrélations entre les résultats de dosage de la protéine S100B à J0 vs J1-J2-J3 après conservation à +4°C d'après ⁽²¹⁾

Selon Oris ⁽²³⁾, il n'existe pas de différence significative à 48 heures lorsque le sérum est conservé entre 2-8 °C, ce qui va également à l'encontre de nos observations.

Enfin, dans la fiche technique de Diasorin, il est indiqué les prélèvements sont « stables 24 heures à 2-8°C. Pour des durées plus longues, congeler à -20°C minimum », ce qui correspond à nos conclusions.

b) Stabilité à -20°C et -80°C

Les résultats de la stabilité après conservation à -20°C et -80°C sont reportés dans le tableau 12 ci-dessous. Les figures 23 et 24 représentent l'évolution du dosage de la S100B au cours du temps après conservation à -20°C et -80°C. Nous observons qu'il n'existe pas de différences significatives concernant le dosage de la S100B à J60 lorsque les échantillons sont conservés à de telles températures.

		J0	J3	J5	J7	J15	J30	J60
MOINS 20°C	[S100B] au seuil	0,102 [0,09 ; 0,112]	0,102 [0,092 ; 0,112]	0,111 [0,102;0,123]	0,113 [0,102; 0,124]	0,107 [0,096;0,117]	0,108 [0,097; 0,118]	0,102 [0,092; 0,112]
	[S100B] 2 fois le seuil	0,217 [0,192; 0,238]	0,223 [0,20 ; 0,245]	0,255 [0,221; 0,288]	0,246 [0,221; 0,271]	0,244 [0,220;0,269]	0,235 0,212;0,259]	0,230 [0,207; 0,253]
MOINS 80°C	[S100B] au seuil	0,102 [0,09 ; 0,112]	0,117 [0,105;0,129]	0,115 [0,102;0,128]	0,113 [0,102; 0,124]	0,109 [0,098; 0,120]	0,106 [0,095;0,117]	0,100 [0,090; 0,110]
	[S100B] 2 fois le seuil	0,217 [0,192; 0,238]	0,266 [0,215;0,292]	0,255 [0,221; 0,283]	0,245 [0,220; 0,270]	0,241 [0,217; 0,265]	0,236 [0,211;0,259]	0,221 [0,193; 0,243]

Tableau 12 : [S100B] après conservation à -20°C et -80° avec un CV à 10%.

L'étude de la stabilité à -20°C et -80°C est toujours en cours au laboratoire de biochimie de Haute-pierre afin d'étudier des temps de stockage plus longs que ceux annoncés par le fournisseur. Ces résultats seront intéressants pour la pratique quotidienne du laboratoire afin de connaître au

mieux la stabilité de cette protéine dans le temps, notamment dans le cas des conservations longues durées (sérothèques ...).

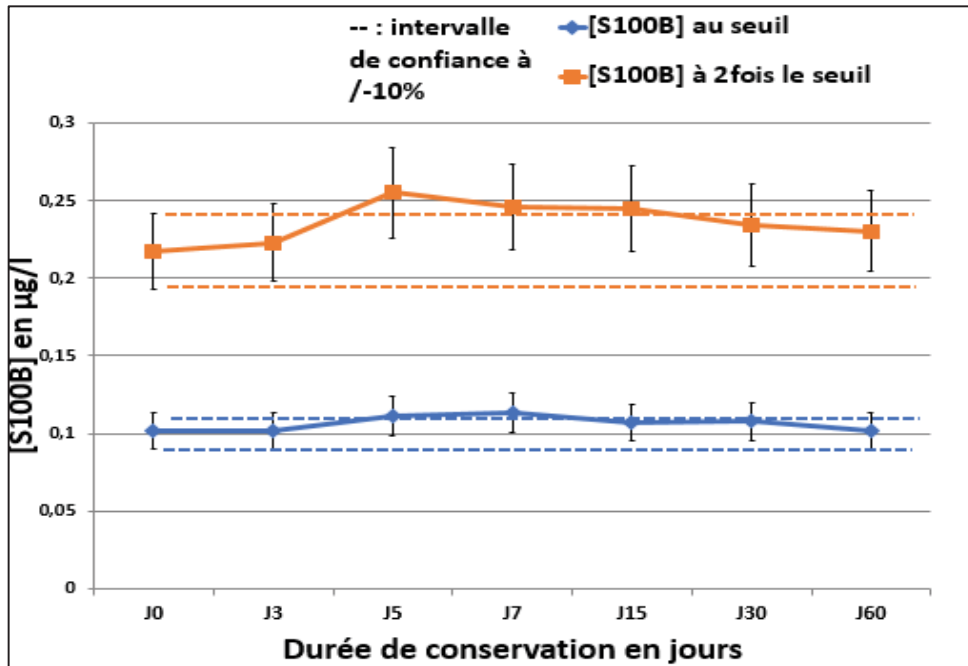


Figure 23 : [S100B] en fonction du temps après conservation à -20°C

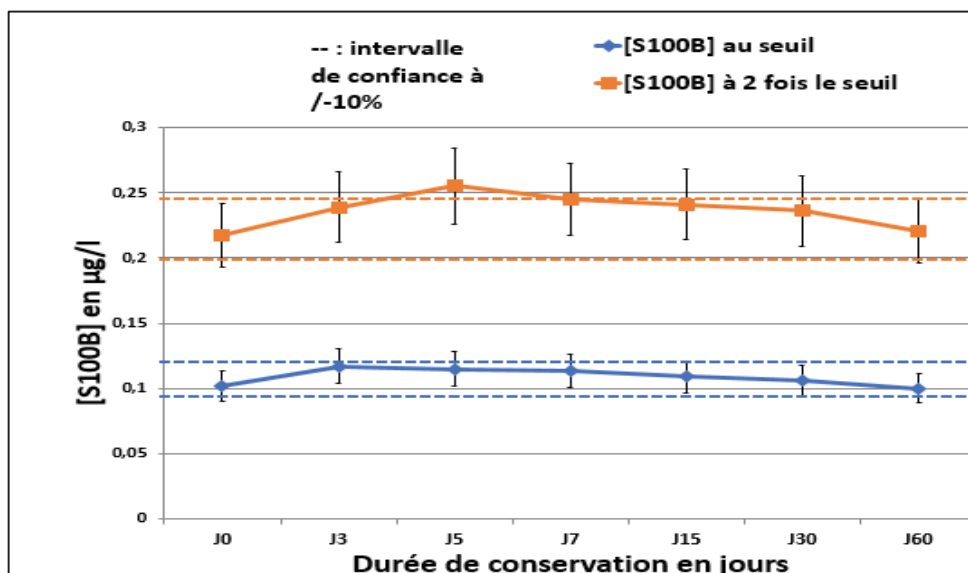


Figure 24 : [S100B] en fonction du temps après conservation à -80°C

Nos données sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature, puisque selon l'étude de Oris ⁽²³⁾, il n'existe pas non plus de différence significative lorsque les prélèvements sont conservés à -20°C pendant 6 mois et -80°C pendant 9 mois (résultats à confronter à nos résultats futurs de stabilité à de telles températures).

D. Conclusion

Notre étude de stabilité réalisée au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital de Haute-pierre nous a permis de démontrer qu'il est important de prendre en charge rapidement les prélèvements pour le dosage de la protéine S100B. En effet, on observe une dégradation rapide de celle-ci moins de 48 heures après son stockage à +TA et à +4°C. Les prélèvements qui ne peuvent être traités dans les 24 heures doivent donc impérativement être conservés à -20°C afin de garantir un résultat exact.

VI. Exploitations préliminaires des données de l'étude PROMETHEE aux HUS

Bien que la publication des conclusions de l'étude PROMETHEE ne soit prévue que pour octobre 2021, dans le cadre de notre étude, nous avons extrait les premiers résultats afin d'évaluer les performances du marqueur S100B au sein des HUS.

Chaque patient admis aux urgences de Hautepierre pour traumatisme crânien léger et répondant aux critères d'inclusion de l'étude PROMETHEE pouvait bénéficier, après consentement libre et éclairé, d'un dosage de la protéine S100B dans les 3 heures suivant le traumatisme. Si ce dosage s'avérait positif, le patient bénéficiait d'une TDM cérébrale, dans le cas contraire, un retour à domicile sans TDM et une simple surveillance étaient réalisées.

Ainsi, de novembre 2019 à février 2021, 105 patients ont été inclus aux HUS : 52 femmes et 53 hommes, âgés de 18 à 106 ans. Pour ces patients, lorsqu'une TDM avait été réalisée, les conclusions du radiologue ont été systématiquement extraites du logiciel DxCare[®]. Il a ainsi été possible de classer les patients en en trois catégories :

1. TDM positif : lorsqu'une lésion hémorragique était visible à la TDM
2. TDM négatif : lorsqu'aucune lésion hémorragique cérébrale n'était visible à la TDM
3. Absence de TDM : lorsqu'aucune TDM n'avait été réalisée.

Les résultats complets compilant les résultats de la S100B et de la TDM figurent dans l'annexe 1.

Grâce aux données combinées du dosage de la S100B et de la TDM qui fait office de référence, nous avons pu établir la sensibilité et la spécificité du dosage de la S100B au sein de la cohorte

PROMETHEE des HUS et la comparer aux résultats annoncés par le fournisseur et par d'autres études préalablement réalisées pour la validation de ce dosage.

1. Résultats généraux

Sur les 105 patients inclus aux HUS, 72% (n = 76) avaient une concentration de S100B supérieure au seuil de 0,105 µg/L et 28% (n = 29) présentaient un dosage inférieur à ce seuil.

Parmi les patients qui avaient un dosage supérieur au seuil, 79 ont bénéficié d'une TDM cérébrale et 5 n'en ont pas bénéficié. Sur les 79 patients, 15 % (n = 12) présentaient des lésions hémorragiques cérébrales visibles au TDM, 85 % (n= 67) ne présentaient quant à eux aucune lésion cérébrale. (Tableau 13)

	S100B < 0,105ug/L	S100B > 0,105ug/L
TDM positif	1 (FN) (1%)	11 (VP) (11%)
TDM négatif	7 (VN) (7%)	60 (FP) (57%)
TDM non-réalisé	21 (20%)	5 (4%)

Tableau 13 : Résultats comparés de la TDM et du résultat du dosage de la protéine S100B. FN = faux négatifs, VP = vrais positifs, VN = vrais négatifs, FP = faux positifs

A partir de ces données, nous avons pu établir la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) du dosage de la protéine S100B puis les comparer à ceux annoncés par le fournisseur et retrouvés dans certaines études.

En épidémiologie, la spécificité d'un dosage est la probabilité que le dosage soit négatif chez les individus non atteints. Dans notre étude, cela éviterait donc la TDM lorsque le dosage de S100B est inférieur à 0,105 µg/l. D'après la société Roche, la spécificité de la S100B est de 32,9% selon les chiffres de Unden et al⁽¹⁵⁾. Cette donnée est essentielle puisqu'elle définit le nombre de TDM cérébraux épargnées grâce au dosage de la S100B.

La sensibilité d'un dosage est la probabilité que le dosage soit positif chez les individus atteints.

La valeur prédictive négative (VPN) d'un dosage est la probabilité que la pathologie soit absente si le dosage est négatif. D'après Roche, la VPN du dosage de la S100B dans le cas d'un TCL est de 99,7%. Cette donnée est importante puisqu'elle assure de ne pas renvoyer un patient chez lui tout en souffrant d'une lésion cérébrale. La VPN doit donc s'approcher de 100%.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un dosage est la probabilité que la pathologie soit présente si le dosage est positif.

D'après les premiers résultats extraits aux HUS, pour un seuil fixé à 0,105 µg/L conformément au seuil de positivité établi par le fournisseur et en exploitant les données indiqués dans le tableau 1, le dosage de la protéine S100B présente une :

- Sensibilité à 92%
- Spécificité à 11%
- VPP à 16%
- VPN à 88%

Pour rappel, dans sa fiche fournisseur, Roche, annonce une sensibilité de 98,8%, une spécificité de 32,9%, une VPP de 11 % et une VPN de 99,7 %.

Les résultats obtenus sur la cohorte PROMETHEE des HUS n'atteignent donc pas les objectifs annoncés par le fournisseur. La spécificité retrouvée est notamment décevante puisque le dosage de la protéine S100B ne permettrait d'éviter le recours à une TDM cérébrale que dans 11% des cas, ce qui est 3 fois moins que les chiffres annoncés par Roche. La VPN est également bien inférieure à celle retrouvée par Roche ce qui augmente le risque de renvoyer un patient à domicile alors qu'il souffre possiblement d'une lésion cérébrale.

Au vu de ces premiers résultats, nous nous sommes demandés s'il était possible d'affiner le seuil diagnostic afin d'augmenter les performances du dosage sans diminuer la sensibilité du test. (Tableau 14). Après avoir évalué différents cut-off, le seuil de 0,150 µg/L a été retrouvé comme étant le plus efficace. En effet, avec ce seuil et dans le cas de notre cohorte, nous nous rapprochons des données fournisseur tout en maintenant une sensibilité, une VPN et une VPP acceptables, la spécificité passant alors de 11 à 29 %.

	Seuil à 0,105 µg/L	Seuil à 0,150 µg/L	Fournisseur
Sensibilité (%)	92	83	98,8
Spécificité (%)	11	29	32
VPP (%)	16	18	11
VPN (%)	88	90	99,7

Tableau 14 : Performance du test en fonction des seuils de S100B

2. Résultats chez les sujets de plus de 65 ans

En analysant les résultats de l'étude PROMETHEE, il a été constaté que la cohorte des HUS avait une particularité qui n'était pas retrouvée dans les autres centres et qui pouvait expliquer le manque de spécificité du dosage de la S100B : la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, Calcagnile *et al* ⁽²⁴⁾ ont montré que la concentration sérique de S100B pouvait être augmentée chez les personnes âgées, suggérant une adaptation du cut-off pour cette population. Dans cette étude incluant des 621 patients atteints de TCL, 92 % des patients âgés de 65 ans ou plus présentaient une concentration sérique de S100B supérieure ou égale à 0,10 µg/L alors qu'ils n'étaient que 66% chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Table 1

S100B levels in 621 patients with mild TBI

	S100b < 0.10 µg/L	Median S100b µg/L	S100b ≥ 0.10 µg/L	Median S100b µg/L
<65 years	171 patients	0.07 (0.03-0.09)	335 patients	0.19 (0.10-4.51)
≥65 years	9 patients	0.07 (0.04-0.09)	106 patients	0.23 (0.10-6.75)

Tableau 15 : Résultats de la concentration sérique de S100B en fonction de l'âge dans une cohorte de patients atteints de TCL ⁽²⁴⁾

Aussi, un projet de recherche interne (PRI) a été déposé aux HUS en septembre 2020 dans le but d'affiner la valeur seuil chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Cette étude monocentrique, prospective et ouverte nommée « *Performances diagnostiques de la protéine S100B dans le pronostic des patients présentant un TC léger à risque de complications chez les patients de plus de 65ans.* » prévoit d'inclure 300 patients sur 24 mois.

Les critères d'inclusion sont les suivants : homme ou femme > 65ans, se présentant au service d'accueil des urgences pour un TC léger à risque de complication et pris en charge dans les 3 heures.

Ce PRI a reçu un avis favorable du conseil scientifique de la direction de la recherche clinique et des innovations (DRCI) le 12 janvier 2021. Avant de pouvoir inclure le premier patient, le projet doit encore recevoir l'aval du comité de protection des personnes (CPP).

Afin d'anticiper les résultats obtenus dans ce PRI, nous avons exploité les données issues de PROMETHEE aux HUS pour les patients âgés de plus de 65 ans, afin d'identifier un cut-off qui permettrait d'optimiser la spécificité du dosage de la S100B dans cette population.

Dans la cohorte étudiée, les patients de plus de 65 ans représentaient 61% de la population c'est-à-dire 64 patients dont 34 femmes et 30 hommes. 52 (83%) d'entre eux présentaient un dosage de S100B > 0,105 µg/L.

Parmi les patients qui avaient un dosage supérieur au seuil, tous sauf un ont bénéficié d'une TDM cérébrale. 7 d'entre eux présentaient des lésions hémorragiques cérébrales et 43 n'en présentaient aucune. (Tableau 16)

	S100B < 0,105 µg/L	S100B > 0,105 µg/L
TDM pos	1 (FN) (2%)	7 (VP) (11%)
TDM neg	4 (VN) (6%)	44 (FP) (68%)
TDM NR	7 (10%)	1 (2%)

Tableau 16 : Résultats comparés de la TDM et du résultat du dosage de la protéine S100B chez les patients âgés de plus de 65 ans. FN = faux négatifs, VP = vrais positifs, VN = vrais négatifs, FP = faux positifs

D'après ces chiffres, chez les patients de plus de 65 ans, pour le seuil classique à 0,105 µg/L, les performances du test sont les suivantes :

- Sensibilité à 88%
- Spécificité à 9%
- VPP à 14%
- VPN à 80%

Au vu des médiocres résultats obtenus (spécificité de 9%), la question de revoir le seuil se pose effectivement.

Nous avons donc choisi d'évaluer différents seuils :

- Seuil de 0,150 µg/L : seuil préalablement testé dans la cohorte générale et qui avait montré de meilleures performances que le seuil classique de 0,105 µg/L
- Seuil de 0,180 µg/L

Les performances calculées sont résumées dans le tableau 17 ci-dessous.

	Seuil à 0,105 µg/L	Seuil à 0,150 µg/L	Seuil à 0,180 µg/L
Sensibilité (%)	88	75	75
Spécificité (%)	9	28	40
VPP (%)	14	15	18
VPN (%)	80	87	90

Tableau 17 : Performance du test S100B en fonction du seuil de positivité appliqué chez les plus de 65 ans

Au vu de ces premiers résultats, nous constatons qu'augmenter le seuil à 0,180 µg/L dans cette cohorte permet d'augmenter les performances du test. En effet il est possible, avec ce nouveau seuil, d'atteindre une spécificité de 40 % ce qui est meilleur que celle annoncée par Roche avec le seuil à 0,105 µg/l en population générale (32 %), tout en conservant une VPN acceptable aux alentours de 90 %.

Ces résultats préliminaires encourageants obtenus sur un effectif modeste (64 patients) se doivent d'être validés sur un plus grand effectif. C'est le but du PRI déposé aux HUS qui devrait débiter courant 2021.

VII. Discussion

Le dosage de la protéine S100B s'est démocratisé depuis quelques années avec le développement de ce dosage sur deux analyseurs de laboratoire relativement répandus (COBAS e411 de ROCHE et LIASON de DIASORIN) ainsi que la mise en place de différentes études nationales et internationales s'intéressant à la place de ce marqueur dans différentes pathologies. Le PHRC PROMETHEE en est la parfaite illustration puisque le dosage de la protéine S100B n'était pas réalisé aux HUS avant le démarrage de cette étude et pourrait passer au catalogue des examens du laboratoire des HUS si ce marqueur présente un intérêt à la fois clinique et médico-économique. Ces deux critères seront investigués par, à la fois, les résultats de l'étude PROMETHEE et par la future étude interne aux HUS s'intéressant au dosage de la protéine S100B chez les patients atteints de TC et étant âgés de plus de 65 ans.

D'un point de vue analytique, les résultats obtenus au laboratoire lors de la validation de la méthode du dosage de la protéine S100B sur l'analyseur COBAS e411 (ROCHE) montrent que ce dosage est fiable puisqu'il présente des résultats de répétabilité et de reproductibilité répondant aux exigences du laboratoire. Cependant les coefficients de variations (CV) de reproductibilité restent supérieurs à ceux annoncés par le fournisseur (10% mesurés versus 5-7 % annoncés selon les niveaux). Après nous être renseignés auprès du fabricant, cette diminution relative de performance pourrait être liée à un encrassage progressif d'une partie de l'analyseur. Ceci aurait pu être évité en réalisant des tâches de maintenances régulières et spécifiques qui n'ont pas été effectuées au laboratoire par manque d'information lors de la session de formation des techniciens. Ceci met en lumière les limites de l'utilisation d'un nouvel analyseur dédié à une étude dans un laboratoire qui n'utilise pas cet analyseur de manière routinière. Un protocole d'étude nécessitant de recourir à l'installation *de novo* d'un analyseur dans un laboratoire sera en

effet plus compliqué à gérer qu'une étude utilisant un dosage déjà en place ou un nouveau dosage mais effectué sur un analyseur utilisé en pratique routinière au laboratoire.

Le développement récent de techniques automatisées de dosage de la protéine S100B était particulièrement attendu puisque cette protéine est étudiée par de nombreuses équipes de recherches dans des domaines très variés. En effet, hormis son application parfois quasi-routinière dans le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne, le dosage de S100B pourraient bénéficier à bien d'autres pathologies.

Certaines équipes de Recherche se sont en effet intéressées au rôle pathogène de la S100B au cours des accidents ischémiques cérébraux. Lors d'études expérimentales, les souris dont le gène de la S100B a été surexprimé ont développé, après une occlusion cérébrale, un volume d'infarctus plus important ainsi que des déficits neurologiques plus sévères comparé au groupe de souris témoins⁽²⁴⁾. Par ailleurs, Zhang *et al* ont démontré que le fait d'inhiber la protéine S100B améliorait les fonctions nerveuses et limitait l'apoptose des cellules de l'hippocampe chez des rats souffrant d'un accident ischémique cérébral.⁽²⁶⁾

L'augmentation de la protéine S100B se retrouve également dans d'autres pathologies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), dans le syndrome de Down, dans l'ataxie cérébelleuse de type 1 ainsi que dans la schizophrénie.

Dans la maladie d'Alzheimer, le niveau de S100B dans le sérum et le LCR serait le reflet de la sévérité de la maladie⁽²⁷⁾. D'un point de vue thérapeutique, Hartman *et al* en 2013, ont montré que l'administration d'un traitement inhibant l'interaction S100B – p53 permettait d'atténuer la perte neuronale et l'activation gliale chez des souris atteintes d'Alzheimer (Abeta 1-42

induite)⁽²⁸⁾. De plus, Roltsch *et al* en 2010 ⁽²⁹⁾ ont démontré que l'inactivation du gène codant pour la S100B a permis de réduire le nombre de plaques neuronales et de diminuer la protéine phosfo-tau chez des souris S100B négatives chez qui la maladie d'Alzheimer a été induite.

Dans la maladie de Parkinson, plusieurs études animales ^{(30), (31)} ont démontré l'implication de la protéine S100B dans la physiologie de cette maladie. Ainsi, la protéine S100B a été retrouvée en plus grande quantité dans des régions neuronales impliquées dans le mécanisme pathologique de la maladie de Parkinson telle que la zone grise ou le striatum. Par ailleurs, des souris mutées surexprimant le gène codant pour la protéine S100B présentaient des troubles de la coordination et surexprimaient certains paramètres comme le récepteur D2 à la dopamine ⁽³²⁾.

Autre pathologie, d'actualité, pour laquelle le dosage de S100B s'est montré intéressant, est la COVID-19. En effet, comme le montre la figure 25, les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 (HIC) présentaient des concentrations moyennes de S100B à 8,80 ng/mL contre 0,62 ng/mL dans le groupe atteint d'une COVID-19 modérée (LIC). La protéine S100B apparait donc comme un marqueur de sévérité dans cette pathologie⁽³³⁾, traduisant probablement une souffrance cérébrale chez certains patients.

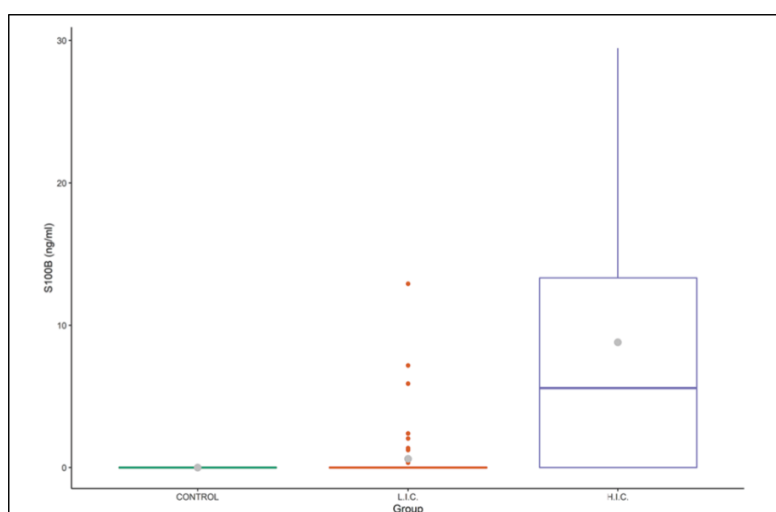


Figure 25 : Concentration de S100B en fonction de la sévérité de la Covid-19 ⁽³³⁾

Etant donné l'existence d'une expression tissulaire extraneuronale de S100B, le dosage de cette protéine présente également un intérêt dans diverses pathologies, et entre autres le mélanome. Dans ce cancer, la valeur de S100B apparaît comme un marqueur prédictif. En effet, de fortes concentrations de S100B sont corrélées à une augmentation des rechutes et une diminution de la survie des patients. Ce marqueur apparaît donc comme un élément important dans le suivi thérapeutique des mélanomes⁽²⁸⁾. Physio-pathologiquement, au cours du mélanome, la protéine S100B se lie à la P53 et participe ainsi au développement de la maladie.

La compréhension de cette interaction a permis de stimuler la recherche sur le développement de molécules capables de bloquer cette interaction et donc de permettre de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie⁽³⁴⁾.

De ce fait, un certain nombre d'équipes de recherche travaillent actuellement sur le développement de traitements bloquants la S100B afin de limiter des dégâts cellulaires induits par cette protéine dans différents modèles de pathologie. Par exemple Kabadi *et al* ont testé l'administration de 10mg/kg d'IgG anti-S100B (Laboratoires Bethyl, Montgomery, TX, usa) à 24 heures et 14 jours suivant un TC chez un modèle murin. Ces traitements eurent un effet bénéfique sur la mémoire ainsi que sur les performances sensitivomotrices. De plus, cela permettrait de réduire la taille de la lésion (figure 26), favoriserai la survie neuronale et diminuerait l'activation des cellules microgliales à 7 et 28 jours post traumatisme (figure 27).⁽⁶⁾

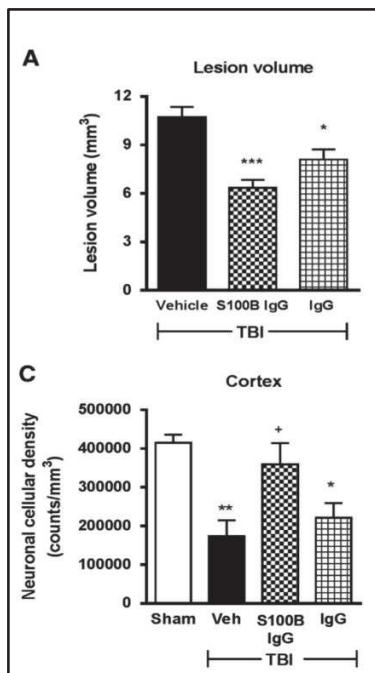


Figure 26 : Volume de la lésion cérébrale et densité neuronale post-TC chez des souris traitées ou non par des IgG anti-S100

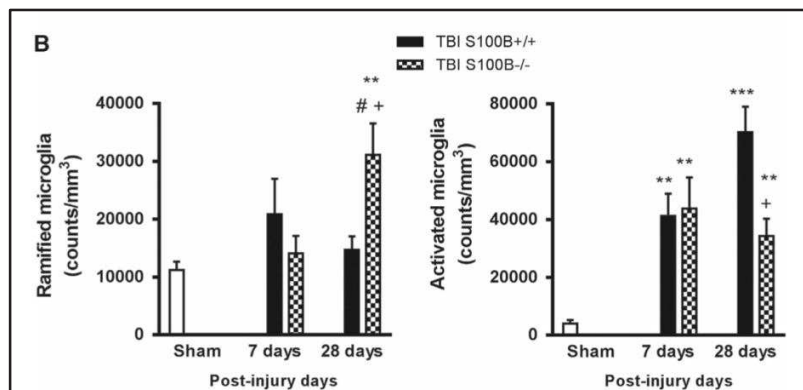
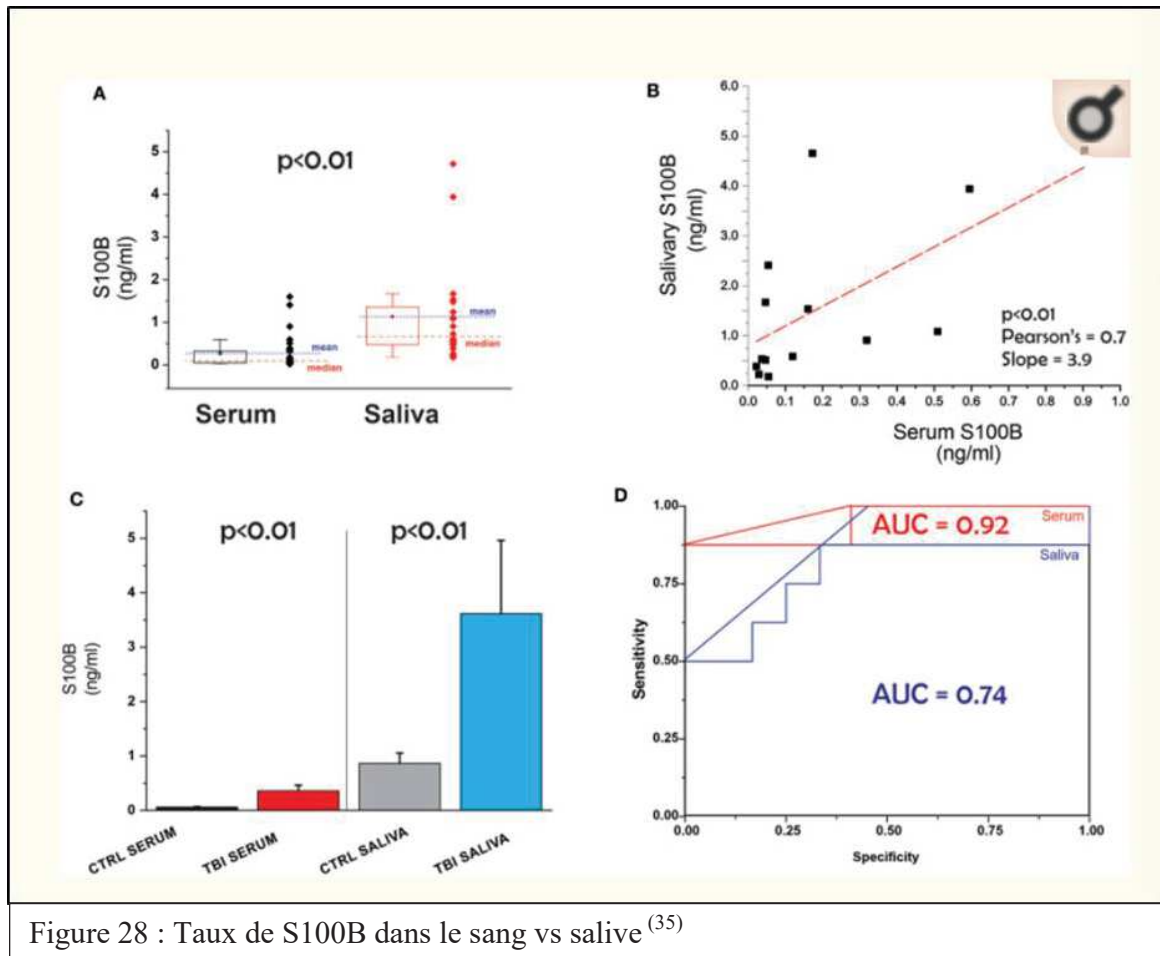


Figure 27 : Activation microgliale chez des souris traitées ou non par IgG anti-S100 à J7 et J28 post-TC

A côté du dosage sérique de S100B, le seul actuellement commercialisé, une autre approche est en cours de développement : le dosage salivaire. En effet, une étude réalisée en 2020, a démontré que la concentration de S100B salivaire était supérieure à la sérique et qu'elle permettrait donc de distinguer les TC à risque de complications selon le même modèle que le dosage de la protéine S100B dans le sang⁽³⁵⁾. Ce test de diagnostic rapide serait intéressant dans les situations où le dosage sanguin ne serait pas accessible dans les 3 heures suivant le TC.



Enfin, à côté du dosage de la protéine S100B, un certain nombre d'autres protéines sont en cours d'étude afin de comparer leurs performances dans diverses pathologies. Certaines d'entre-elles pourraient ainsi être à terme complémentaires ou remplacer l'actuel dosage de S100B. Ces marqueurs émergents peuvent être classifiés de différentes manière (origine neuronale ou gliale : figure 29) ou encore en fonction de leur cinétique d'apparition post-traumatisme (figure 30). On peut citer entre autres les protéines NSE, GFAP, Tau et phospho-Tau (protéines dosées de manière routinière dans la maladie d'Alzheimer).

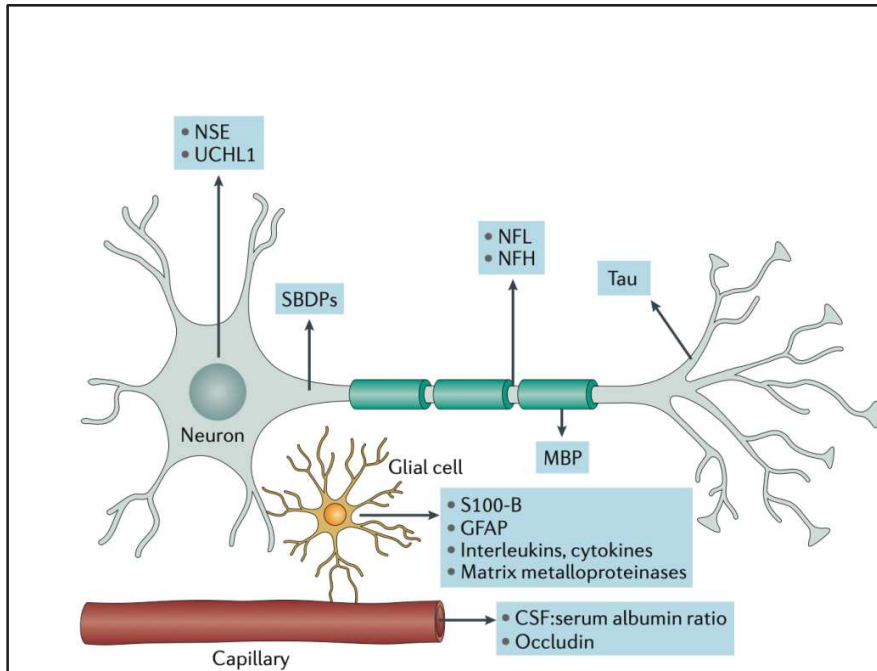


Figure 29 : cellules de synthèse des différents biomarqueurs impliqués dans le TC ⁽³⁶⁾

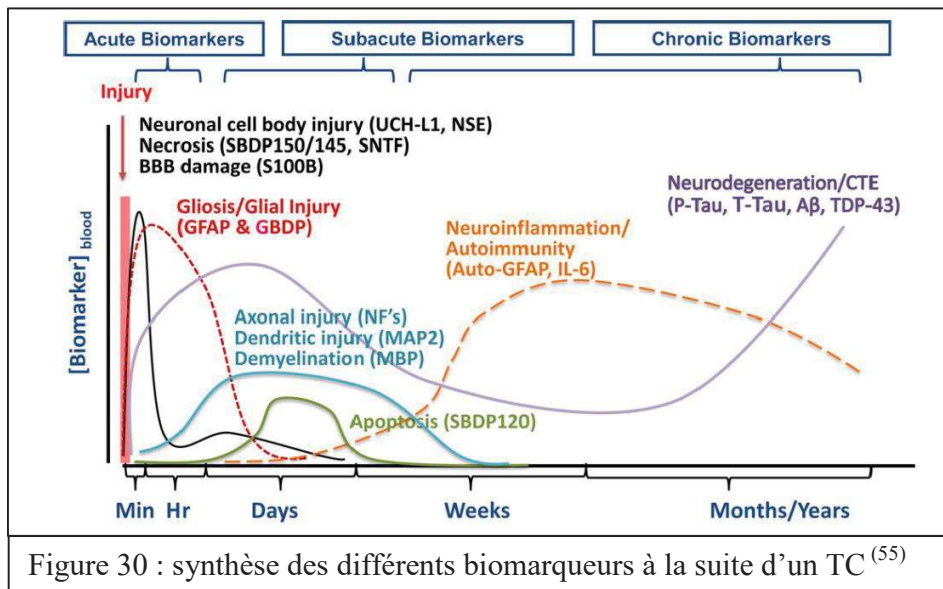


Figure 30 : synthèse des différents biomarqueurs à la suite d'un TC ⁽⁵⁵⁾

VIII. Conclusion

A travers ce travail, nous avons pu vérifier les performances analytiques du dosage de la protéine S100B sur l'analyseur Cobas e411 (ROCHE) prêté au laboratoire dans le cadre du PHRC PROMETHEE. Ces dernières sont globalement conformes à celles annoncées par le fournisseur et permettent un rendu de résultat fiable.

Ce travail nous a également permis d'étudier la corrélation de ce dosage entre différentes matrices. Nous avons pu conclure qu'il existe bien une corrélation entre tubes secs (matrice préconisé par le fournisseur) et tubes héparinés (les plus prélevés aux HUS). Cependant, les résultats obtenus sur ces derniers sont légèrement plus élevés que ceux retrouvés sur tube sec sans que cela n'entraîne pour autant de différence significative ($> 10\%$). C'est pourquoi, le dosage de la protéine S100B doit se faire prioritairement sur tube sec dans le contexte de TCL. Le dosage sur tube hépariné est à effectuer de manière dérogatoire dans les situations pour lesquelles le dosage sur tube sec ne peut être réalisé. Le suivi des HSA peut quant à lui être réalisé sur tube sec ou tube hépariné à condition que celui-ci soit effectué sur la même matrice tout au long de la prise en charge du patient (dosage en cinétique).

D'un point de vue de la stabilité, nous avons pu conclure que les prélèvements doivent impérativement être congelés à au moins -20°C si le dosage ne peut pas être effectué dans les 24 heures post-prélèvement et non 48 heures comme indiqué dans la notice du kit.

Dernier point étudié lors de ce travail : l'exploitation des données préliminaires de l'étude PROMETHEE. Cette dernière montre des résultats décevants quant aux performances du test pour un seuil de $0,105 \mu\text{g/L}$. En effet, la spécificité du test à ce seuil, dans la cohorte des HUS,

n'est que de 11% contre 32,9 % annoncé par ROCHE. En étudiant différents seuils, nous avons constaté qu'augmenter le cut-off à 0,150 µg/L dans la cohorte globale des HUS permettait d'augmenter la spécificité du test à 29% sans en diminuer les autres paramètres (sensibilité 83%, VPP 18%, VPN 90%) et de se rapprocher ainsi de la spécificité annoncée par le fournisseur. Pour les patients âgés de plus de 65 ans, qui constituent 61 % de la cohorte PROMETHHE des HUS, les performances sont encore plus médiocres en maintenant le seuil à 0,105 µg/L puisque la spécificité n'est plus que de 9%.

Afin d'affiner le seuil à 65 ans, un projet de recherche interne aux HUS a été déposé courant 2020 et devrait débiter en 2021. Pour cette population, dans la cohorte PROMETEE des HUS, nous avons constaté que le fait d'augmenter le seuil à 0,180 µg/L permettait d'augmenter sensiblement la spécificité du test puisqu'il passe de 11% à 40% tout en maintenant une sensibilité à 75% et une VPN à 90% (valeurs proches de celles annoncées par le fournisseur). Ces données préliminaires seront à confirmer par l'exploitation des résultats du PRI.

VU

Strasbourg, le 03/03/2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur Pottecher Julien

Professeur Julien POTTECHER

2017 - Chef de Service

Chirurgie Interventionnelle et Médecine Péri-Opératoire

UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Hôpital de Hautepierre

67096 STRASBOURG CEDEX

Tel : 33 (0)3 90 27 99 98 - Fax : 33 (0)3 90 12 70 75

E-mail : julien.pottecher@chru-strasbourg.fr

N° RPPS : 10001631562

VU et approuvé

Strasbourg, le 4 0 MARS 2021

Administrateur provisoire de

Médecine, Maïeutique et sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

ANNEXES

	Valeurs de S100B (en µg/L)			Valeurs de S100B (en µg/L)	
	Tube sec	Tube hépariné			
1	0,049 [0,044 ; 0,064]	0,047 [0,042 ; 0,52]	16	0,116 [0,10 ; 0,128]	0,141 [0,127 ; 0,155]
2	0,049 [0,044 ; 0,0539]	0,055 [0,049 ; 0,061]	17	0,11 [0,11 ; 0,128]	0,134 [0,121 ; 0,147]
3	0,058 [0,052 ; 0,0638]	0,063 [0,0567 ; 0,069]	19	0,131 [0,118 ; 0,144]	0,143 [0,129 ; 0,157]
4	0,058 [0,052 ; 0,0638]	0,066 [0,0594 ; 0,073]	20	0,145 [0,131 ; 0,160]	0,129 [0,116 ; 0,142]
5	0,058 [0,052 ; 0,0638]	0,068 [0,061 ; 0,075]	21	0,147 [0,132 ; 0,162]	0,15 [0,135 ; 0,165]
6	0,069 [0,062 ; 0,0760]	0,068 [0,0612 ; 0,075]	22	0,159 [0,143 ; 0,175]	0,167 [0,150 ; 0,184]
7	0,07 [0,063 ; 0,077]	0,075 [0,0675 ; 0,083]	23	0,164 [0,148 ; 0,180]	0,168 [0,151 ; 0,185]
8	0,07 [0,063 ; 0,077]	0,083 [0,075 ; 0,091]	24	0,166 [0,149 ; 0,183]	0,135 [0,122 ; 0,149]
9	0,071 [0,064 ; 0,0781]	0,076 [0,068 ; 0,084]	25	0,177 [0,159 ; 0,195]	0,19 [0,171 ; 0,209]
10	0,07 [0,067 ; 0,0814]	0,08 [0,072 ; 0,088]	26	0,18 3 [0,165 ; 0,201]	0,214 [0,193 ; 0,235]
11	0,099 [0,089 ; 0,109]	0,089 [0,080 ; 0,088]	27	0,188 [0,169 ; 0,207]	0,177 [0,159 ; 0,195]
12	0,101 [0,091 ; 0,111]	0,117 [0,105 ; 0,129]	28	0,4 [0,360 ; 0,44]	0,431 [0,388 ; 0,474]
13	0,105 [0,95 ; 0,116]	0,12 [0,108 ; 0,132]	29	0,406 [0,365 ; 0,447]	0,416 [0,416 ; 0,458]
14	0,107 [0,096 ; 0,118]	0,123 [0,111 ; 0,135]	30	0,574 [0,517 ; 0,631]	0,573 [0,516 ; 0,630]
15	0,116 [0,10 ; 0,128]	0,123 [0,111 ; 0,135]	31	0,653 [0,588 ; 0,718]	0,637 [0,573 ; 0,701]

Annexe 1 : [S100B] sur tubes secs vs tubes héparinés avec intervalle de confiance à +/- 10% (CV fournisseur)

BIBLIOGRAPHIE

1. Sanchez-Peña P, Pereira A-R, Sourour N-A, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2267-73.
2. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* juin 1965;19(6):739-44.
3. Bouvier D, Oddoze C, Ben Haim D, Moustafa F, Legrand A, Alazia M, et al. Intérêt du dosage sérique de la protéine S100B dans la prise en charge du patient après traumatisme crânien léger. *Annales de biologie clinique.* juill 2009;67(4):425-31.
4. Benabdesselam O, Ziani S, Beaudeau J-L. La protéine S-100B : biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës. 2007;6.
5. Thelin EP, Nelson DW, Bellander B-M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(2):20925.
6. Kabadi SV, Stoica BA, Zimmer DB, Afanador L, Duffy KB, Loane DJ, et al. S100B Inhibition Reduces Behavioral and Pathologic Changes in Experimental Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* déc 2015;35(12):2010-20.
7. Chong ZZ. S100B raises the alert in subarachnoid hemorrhage. *Rev Neurosci.* 01 2016;27(7):745-59.
8. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* févr 2018;18(2):165-80.
9. comité de pilotage, Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, Bouget J, Dejoux C, et al. Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte: Société française de médecine d'urgence. *Ann Fr Med Urgence.* mai 2012;2(3):199-214.
10. Kristman VL, Borg J, Godbolt AK, Salmi LR, Cancelliere C, Carroll LJ, et al. Methodological issues and research recommendations for prognosis after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* mars 2014;95(3 Suppl):S265-277.
11. Overview | Head injury: assessment and early management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg176>
12. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici M. Protein S-100B - A prognostic marker for cerebral damage. *Current medicinal chemistry.* 1 févr 2006;13:3053-60.
13. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Medicine.* 25 févr 2013;11(1):50.
14. Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med [Internet].* 9 déc 2015 [cité 4 janv 2021];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673733/>
15. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil.* août 2010;25(4):228-40.
16. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi L, et al. S100-B Protein as a

Screening Tool for the Early Assessment of Minor Head Injury. *Annals of emergency medicine*. 22 sept 2011;59:209-18.

17. Grandpierre RG, Bobbia X, de La Coussaye J-E, Claret P-G. Intérêt clinique des concentrations sériques de la protéine S100 β dans l'évaluation des patients traumatisés crâniens. *Ann Fr Med Urgence*. juin 2018;8(3):172-7.

18. Lai PMR, Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. *PLoS One* [Internet]. 23 mars 2016 [cité 16 nov 2020];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805236/>

19. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843206/>

20. SH-GTA-04.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04>

21. Rezaei PG, Grant GA, Zeineh MM, Richardson KJ, Coburn ML, Bet AM, et al. Stability of Blood Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 15 août 2019;36(16):2407-16.

22. DocumentNew.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://ch-moulins.manuelprelevement.fr/DocumentNew.aspx>

23. Oris C, Chabanne R, Durif J, Kahouadji S, Brailova M, Sapin V, et al. Measurement of S100B protein: evaluation of a new prototype on a bioMérieux Vidas® 3 analyzer. *Clin Chem Lab Med*. 26 juill 2019;57(8):1177-84.

24. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 6 juill 2013;21:52.

25. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. janv 2010;22(1):21-31.

26. Zhang J, Li J, Ma L, Lou J. RNA interference- mediated silencing of S100B improves nerve function recovery and inhibits hippocampal cell apoptosis in rat models of ischemic stroke. *J Cell Biochem*. oct 2018;119(10):8095-111.

27. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. janv 2019;148(2):168 - 87.

28. Hartman KG, McKnight LE, Liriano MA, Weber DJ. The evolution of S100B inhibitors for the treatment of malignant melanoma. *Future Med Chem*. janv 2013;5(1):97-109.

29. Roltsch E, Holcomb L, Young KA, Marks A, Zimmer DB. PSAPP mice exhibit regionally selective reductions in gliosis and plaque deposition in response to S100B ablation. *Journal of Neuroinflammation*. 16 nov 2010;7(1):78.

30. Batassini C, Broetto N, Tortorelli LS, Borsoi M, Zanotto C, Galland F, et al. Striatal Injury with 6-OHDA Transiently Increases Cerebrospinal GFAP and S100B. *Neural Plast*. 2015;2015:387028.

31. Viana SD, Valero J, Rodrigues-Santos P, Couceiro P, Silva AM, Carvalho F, et al. Regulation of striatal astrocytic receptor for advanced glycation end-products variants in an early stage of experimental Parkinson's disease. *J Neurochem*. août 2016;138(4):598-609.

32. Liu J, Wang H, Zhang L, Xu Y, Deng W, Zhu H, et al. S100B transgenic mice develop features of Parkinson's disease. *Arch Med Res.* janv 2011;42(1):1-7.
33. Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, Orsini M, Salerno G, Di Sante G, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in Covid-19 patients. *Sci Rep.* 29 oct 2020;10(1):18665.
34. Cavalier MC, Melville Z, Aligholizadeh E, Raman EP, Yu W, Fang L, et al. Novel protein-inhibitor interactions in site 3 of Ca(2+)-bound S100B as discovered by X-ray crystallography. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* juin 2016;72(Pt 6):753-60.
35. Janigro D, Kawata K, Silverman E, Marchi N, Diaz-Arrastia R. Is Salivary S100B a Biomarker of Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Front Neurol* [Internet]. 12 juin 2020 [cité 15 févr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303321/>
36. Kawata K, Tierney R, Langford D. Chapter 22 - Blood and cerebrospinal fluid biomarkers. In: Hainline B, Stern RA, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 23 févr 2021]. p. 217- 33. (Sports Neurology; vol. 158). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444639547000227>
51. Zetterberg, Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews neurology* 2016
52. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Feb;18(2):165-180. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29338452; PMCID: PMC6359936.
53. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013 Jul 6;21:52. doi: 10.1186/1757-7241-21-52. PMID: 23830006; PMCID: PMC3704936.
54. Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. (2015). Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. *Journal of neurotrauma*, 32(23), 1834-1848. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3352>
55. Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Bertsch T, Hennerici MG. Protein S-100B--a prognostic marker for cerebral damage. *Curr Med Chem.* 2006;13(25):3053-60. doi: 10.2174/092986706778521751. PMID: 17073646.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Benzakine

Prénom : Eve

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclarations erronées ou incomplètes.

Signature originale :

A Strasbourg, le 24/2/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.