

**PROTEINE S100 β ET INTÉRÊT DANS LES
PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....

PAR

Mlle. AMASDL ITTO

Née le 2 JANVIER 1988 à KHNIFRA

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Protéine S100 β –Protéines S100 – pathologies neurologiques–
Traumatisme crânien - maladie d'Alzheimer

MEMBRES DE JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de neurologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELLAH *

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie



Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AMMAR Haddou *

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL



Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

(mise en disponibilité)



Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine Aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BELAIZI Mohamed *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
 Pr. AIT EL CADI MINA
 Pr. AMRANI HANCHI LAILA
 Pr. AMOR MOURAD
 Pr. AWAB ALMAHDI
 Pr. BELAYACHI JIHANE
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr. BENCHEKROUN LAILA
 Pr. BENKIRANE SOUAD
 Pr. BENNANA AHMED*
 Pr. BENSEFFAJ NADIA
 Pr. BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA
 Pr. BOUABID AHMED SALIM*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB ALI *
 Pr. DENDANE TAREK
 Pr. DINI NOUZHA *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation



Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL HARTI JAOUAD
Pr.EL JAOUDI RACHID *
Pr.EL KABABRI MARIA
Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
Pr.EL KHLouFI SAMIR
Pr.EL KORAICHI ALAE
Pr.EN-NOUALI HASSANE *
Pr.ERRGUIG LAILA
Pr.FIKRI MERYIM
Pr.GHANIMI ZINEB
Pr.GHFIR IMADE
Pr.IMANE ZINEB
Pr.IRAQI HIND
Pr.KABBAJ HAKIMA
Pr.KADIRI MOHAMED *
Pr.LATIB RACHIDA
Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
Pr.MEDDAH BOUCHRA
Pr.MELHAOUI ADYL
Pr.MRABTI HIND
Pr.NEJJARI RACHID
Pr.OUKABLI MOHAMED *
Pr.RAHALI YOUNES
Pr.RATBI ILHAM
Pr.RAHMANI MOUNIA
Pr.REDA KARIM *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN HANAN
Pr.ROSTOM SAMIRA
Pr.ROUAS LAMIAA
Pr.ROUIBAA FEDOUA *
Pr.SALIHOUN MOUNA
Pr.SAYAH ROCHDE
Pr.SEDDIK HASSAN *
Pr.ZERHOUNI HICHAM
Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
Pr.GHOUNDALE OMAR *
Pr.ZYANI MOHAMMAD*
* Enseignants Militaires

Radiologie
Neuro-chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse.....

A

MON TRÈS CHER PÈRE :

Moha Amasdl

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes ne sauraient exprimer ma gratitude et mon respect.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

que Dieu le tout puissant te préserve, et ce livre est mon hommage pour toi mon père.

A

MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Amasdl Fatima

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient
montrer le degré d'amour et*

D'affection que j'éprouve pour toi.

*Tu m'as comblée avec ta tendresse et affection tout au long
de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de
m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as
toujours été présente à mes côtés
pour me consoler quand il fallait.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce
travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond
estime ma mère. Puisse le tout puissant te donner santé,
bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon
tour. Je t'aime ma mère.*

A

Ma chère sœur Amasdl Saadia ;

Nulle expression

*ne saurait exprimer mon amour, l'attachement que
j'ai pour toi ma chère et mon appréciation pour tous
tes sacrifices et ton soutien durant tous les moments
délicats où j'avais besoin de toi.*

*Que tu trouves ici l'expression de mes souhaits les
plus sincères de santé, de réussite, de prospérité et de
sérénité, ma fidèle accompagnante dans les moments
les plus difficiles de cette vie mystérieuse.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments
de fraternité et d'amour envers toi, ma sœur.*

A

*Mes chères sœurs Aicha, Bouchra et
ma petite fayrouz*

*Nous avons passé des moments difficiles et
nous nous sommes toujours battues pour arriver,
ne baissez jamais les bras.*

*Recevez ce cadeau En témoignage de
l'attachement,*

*de l'amour et de l'affection que je porte pour
vous. J'espère que vous trouverez dans ce travail
l'expression*

*De mon profond respect et mon grand
Amour que les mots sont incapables
D'exprimer envers vous mes chères sœurs.*

A
mon cher petit frère simohammed

*A qui je souhaite toute la chance de la vie ,
et le succès. Ce travail est l'expression de ma
profonde affection et mon grand attachement envers
toi*

*Mon petit et les mots et les phrases ne suffisent
guère*

*Pour l'exprimer, Je te dédie ce travail
Avec tous mes meilleurs vœux de bonheur,
De longue vie et de réussite*

Mon cher.

A
mes chers grands pères

*vosre tendresse et vosre générosité sont
exemplaires et ce travail est l'expression de mon
respect pour vous, je vous souhaite longévitité et santé,
mes chers.*

A
Mon oncle
Que j'adore et que je respecte énormément
Ce travail est le symbole de mon grand amour
envers toi.

A

mes chers cousins

Aziz, Rachid, Zouhir, Moulay, mostapha.

Mes adorables, je vous souhaite le bonheur et le succès, et que votre vie soit pleine de prospérité et de belles surprises . Veuillez trouver dans ce travail

L'expression de mon grand respect et mon appréciation .

A

mes chères cousines

*Hafida, Mariam, Fatimzhra, Awatif, Hada,
L3fou*

que j'aime beaucoup et à qui je souhaite toute la chance . Veuillez trouver dans ce modeste travail

l'expression de mon affection

A

mes tantes

Rabha, Itto, Fadma, Aicha, Rkiya, Iza

*que j'aime beaucoup. Veuillez trouver dans ce document
l'expression de mes souhaits les plus sincères de santé, et de
bonheur*

A

Mes très chères amies de toujours

*Zineb, Meriem, Naima, Bouchra, Zhour, Hasna,
Sanaa, Khadija, Sara, Fatima, Sana, Hajiba,
Lamiya, Amina ...*

*Aux souvenirs inoubliables de notre sincère et profonde amitié
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus
Sincères. Je vous souhaite un avenir souriant plein de bonheur,
de prospérité et de réussite*



Remerciements



A

*Notre Maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur ZOUHDI Mimoun
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de
présider le jury de notre thèse.*

Vos compétences professionnelles incontestables

Ainsi que vos qualités humaines

vous valent l'admiration et le respect.

*Veillez trouver Cher Maître, dans ce modeste travail
l'expression de ma haute considération et mon profond
respect.*

A
notre cher Maître et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur TELAL Saida
Professeur de Biochimie

C'est un grand honneur de nous confier ce travail, Je vous remercie énormément pour la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu m'encadrer et l'amabilité avec laquelle vous m'avez m'accordé une partie de votre temps précieux. Votre gentillesse, votre compétence, votre sagesse, et votre sympathie inspirent une grande estime. En choisissant de travailler sous votre direction, Je rends hommage à votre savoir, à votre loyauté et à votre admirable humanisme. Veuillez croire, cher maître, en l'expression de ma grande profonde gratitude et de ma très sincère Considération et mon profond respect.

A
notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur BOURAZZA Ahmed
Professeur de neurologie

Vous m'avez honoré en acceptant de juger ce
travail

Votre modestie, ainsi que vos qualités
Professionnelles et humaines ne peuvent que
susciter mon grande
estime et mon profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, cher maitre, le
témoignage de ma haute considération et de ma
profonde reconnaissance.

A
notre Maître et Juge de thèse
Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina
Professeur de microbiologie

Nous vous remercions pour l'honneur que
Vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre modestie, votre sympathie, votre
amabilité ainsi que vos qualités professionnelles
sont Dignes de considération

Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression
De mon sincère respect et De mon grand estime .

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac: Anticorps

Ag: Antigène

AMP: Adénine mono phosphate

ARN: Acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébrale

Ca²⁺: Calcium

CDR: Clinical demencia rating

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CPLA2: Cyclophospholipase A2

C-t: C-terminal

DSC: Débit sanguin cérébral

EF: Elongation factor

GCS: Glasgow coma scale

H: Hélice

HAS: Hémorragie sub-arachnoïdienne

HIC: Hémorragie intracrânienne

HMGB 1: High mobility group protein B1

HSPG: Héparane sulfate protéoglycane

IG : Immunoglobuline

LCR: Liquide céphalorachidien

MA: Maladie d'Alzheimer

MAP-2: Microtubule associated protein 2

MCJ: Maladie de Creutzfeld –Jakob

MMSE: Mini mental state examination

MRP: Myeloid related protéin

NADPH: Nicotinamide adénosine diphosphate

NSE: Neuron spécifique émolase

N-t: N-terminal

PG: Protéine G

PL: Phospholipase

RAGE: Receptor for advanced glycation endproducts

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROC: Receiver Operating Characteristic

SAU: Service d'accueil d'urgence

SEP: Sclérose en plaque

SNC: Système nerveux central

TC: Traumatisme crânien

VPN: Valeur prédictive négative

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation des gènes S100A sur le chromosome 1 humain	4
Figure 2: Structure des gènes des protéines S100.....	5
Figure 3: Comparaison des regroupements de gènes des protéines S100 chez l'homme et la souris.....	7
Figure 4: Représentation schématique de la structure s econdaire des protéines S100	9
Figure 5: Représentation schématique en ruban des domaines structuraux des Protéines S100	10
Figure 6: (A) Représentation schématique en ruban des structures tertiaires d'une main EF.(B) Représentation schématique des résidus qui coordonnent la fixation du calcium dans les protéines S100.....	12
Figure7: Représentation schématique des récepteurs impliqués dans la transduction des signaux des protéines S100.....	17
Figure 8: Représentation schématique de l'interaction RAGE-S100 β	19

Figure 9: Structure de la protéine S100 β	21
Figure10: Résumé des actions potentielles de la protéine S100 β sur les cellules du tissu cérébral.....	28
Figure 11: Principe de la méthode sandwich	33
Figure 12: Courbe d'étalonnage (méthode sandwich)	34
Figure 13: Corrélation et représentation de Bland-Altman des dosages plasmatiques de la protéine S100 β entre les deux méthodologies analytiques automatisés de dosage par immunoluminométrie en phase liquide Elecsys© et liaison© (A , B)	36
Figure 14: Traumatisme crânien avec axone de cisaillement	38
Figure 15 : Courbe ROC de la méta-analyse des études évaluant la protéine S100 β au cours du traumatisme crânien	45
Figure 16: Sites d'inclusion de l'étude STIC-S100	48
Figure17: Les taux sériques de la protéine S100 β selon la gravité de la démence dans la maladie d'Alzheim.....	53
Figure 18 : Corrélation entre les taux sériques de S100 β et Mini Mental State examination (MMSE).....	54

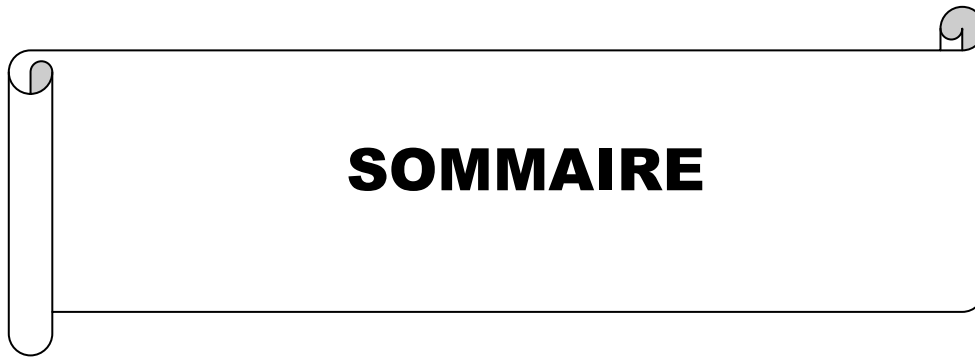
Figure 19 : Evolutions cinétiques possibles de la concentration plasmatique de la protéine S100 β après un événement lésionnel cérébral aigu (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique) 65

Figure 20 : Niveaux de la protéine S100 β dans le liquide amniotique chez fœtus de contrôle et fœtus trisomique. 70



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Membres de la famille des protéines S100 et emplacement de leurs gènes spécifiques.....	3
Tableau II: Fonctions intracellulaires et extracellulaires de certaines protéines S100 A	14
Tableau III : Concentrations physiologiques de la protéine S100 β dans les fluides physiologiques (LCR, sang, urine).....	35
Tableau IV: Eléments de détermination de score de Glasgow pour l'évaluation du traumatisme crânien	40
Tableau V: les différents types de traumatismes crâniens définis selon le score de Glasgow	41
Tableau VI: Apport diagnostique de la protéine S100 β pour le TCM, résultats de l'étude de Biberthaler et al (2006).....	43
Tableau VII : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'étude STIC-S100.....	49



INTRODUCTION 1

I-FAMILLE DES PROTEINES S100

1-Définition..... 2

2-Organisation génomique des protéines S100..... 3

3-Structure des protéines S100 8

4-Fonctions intracellulaires et extracellulaires des protéines S100.... 13

5-Différents récepteurs des protéines S100 16

II-PROTEINE S100 β : ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

1-Définition 20

2-Structure 20

3-Lieu de synthèse 22

4-Propriétés physicochimiques 22

5-Gène codant pour la protéine S100 β 23

6-Demie –vie.....	24
-------------------	----

7-Actions biologiques	24
-----------------------------	----

III- PROTEINE S100 β : DOSAGE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

1-Intérêt du dosage de la protéine S100 β	29
---	----

2-Phase préanalytique.	30
-----------------------------	----

3-Méthodes de détermination de la protéine S100 β	31
---	----

4-Valeurs physiologiques.....	34
-------------------------------	----

IV- INTERET DU DOSAGE DE LA PROTEINE S100 β DANS LES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES

1-TRAUMATISME CRANIEN

1-1 Définition	38
----------------------	----

1-2 Types de traumatisme crânien	39
--	----

1-3 Traumatisme crânien et protéine S100 β	42
--	----

2-MALADIE D'ALZHEIMER

2-1 Définition	51
----------------------	----

2-2 Maladie d'Alzheimer et protéine S100 β	51
--	----

3-SCLEROSE EN PLAQUE

3-1 Définition.....	55
---------------------	----

3-2 Types de sclérose en plaque	56
3-3 Sclérose en plaque et protéine S100 β	56
4-ISCHEMIE CEREBRALE	
4-1 Définition.....	57
4-2 Ischémie cérébrale et protéine S100 β	57
5-MALADIE DE CREUTZFELD-JAKOB	
5-1 Définition.....	59
5-2 Types de la maladie de Creutzfeldt –Jakob.....	59
5-3 Maladie de Creutzfeld -Jakob et protéine S100 β	61
6-HEMORRAGIE INTRACRANIENNE	
6-1 Définition.....	63
6-3 Hémorragie intracrânienne et protéine S100 β	64

V- AUTRES PATHOLOGIES

CONCLUSION

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

La protéine S-100 β est une protéine synthétisée essentiellement au niveau du tissu cérébral par les cellules gliales et les cellules de la gaine de Schwann.

Appartenant à la grande famille des protéines S-100 de fixation du calcium intracytosolique, elle constitue un biomarqueur biologique important de souffrance cérébrale.

Son intérêt en biologie clinique résulte de sa libération lors d'une lésion de tissu cérébral d'origine vasculaire ou traumatique ou lors d'un processus tumoral en particulier le mélanome malin .

Il s'agit d'un marqueur de plusieurs affections neurologiques telles que la maladie de Creutzfeld-Jakob, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaque d'une part, et d'autre part de pathologies neurologiques d'origine traumatique ou vasculaire telles que: traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne et ischémie cérébrale.

Notre travail a pour objectifs de décrire les aspects physiologiques des protéines S100, essentiellement ceux de la protéine S100 β puis de rapporter les données de la littérature se rapportant à l'intérêt de cette dernière dans différentes pathologies neurologiques.

I-La famille des protéines S100

1-Définition

Les protéines S100 ont été découvertes par Moore en 1965 au cours de l'étude électrophorétique d'extraits protéiques de cerveaux humain et animal, ayant été isolés initialement de cerveau de bovins [1].

Leur dénomination leur a été attribuée en raison de leur solubilité dans une solution saturée 100% de sulfate d'ammonium .

Elles sont caractérisées par la présence de deux domaines main-EF pour la liaison au calcium un à chaque extrémité N-terminale et C-terminale [2]. Rappelons que le calcium est un messager cellulaire qui joue un rôle régulateur dans de nombreux phénomènes.

La famille des protéines S100 comprend 22 membres exprimés chez les vertébrés uniquement, elle se trouve mise en cause dans de nombreuses activités cellulaires [3].

2-Organisation génomique et évolution des protéines S100 :

Chez l'homme, la plupart des gènes des protéines S100 sont regroupés dans la région 1q21 du chromosome 1 [4]. La structure de ces gènes est hautement conservée [5] (tableau I).

Tableau I: Membres de la famille des protéines S100 et l'emplacement de leurs gènes spécifiques [6-8].

Les membres de la famille des protéines S100	Locus et Chromosome
S100A1-S100A18	1q21
S100 β	21q22
S100G	Xp22
S100P	4p16
S100Z	5q14

Les gènes des protéines S100 de type A se situent en cluster au niveau de la région 21 du bras long du chromosome 1, leurs protéines sont désignées par les chiffres arabes consécutifs placés derrière le symbole S100A. Contrairement aux autres protéines S100 qui portent une lettre unique derrière le symbole S100 (S100P, S100Z, S100 β , S100G), les gènes de ces dernières sont positionnés aux locus 4p16, 5q14, 21q22, Xp22 respectivement (figure1).

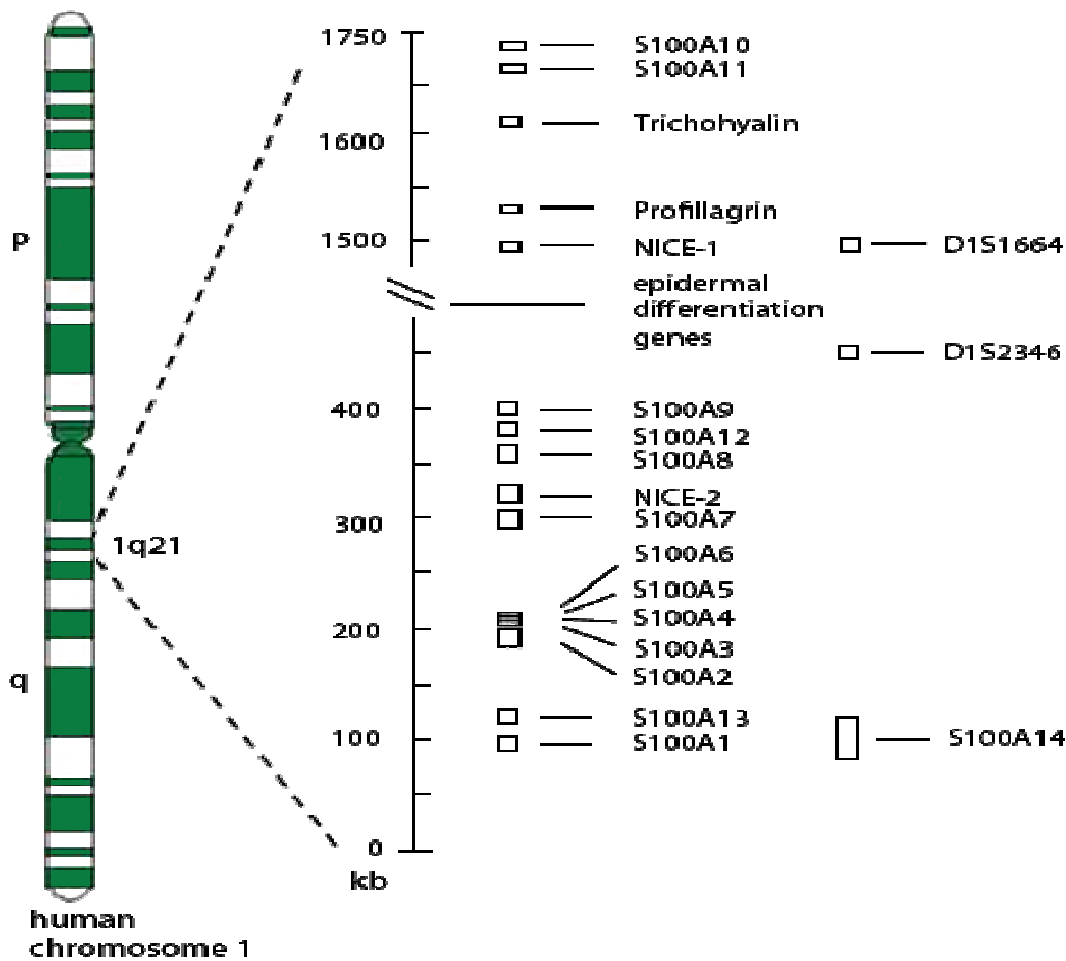


Figure 1 : Organisation des gènes S100A sur le chromosome 1 humain [9].

Les gènes des protéines S100 sont en général composés de trois exons dont le premier est non-codant et de deux introns [10] (figure 2).

Ces gènes peuvent être exprimés de façon ubiquitaire mais également dépendamment des cellules ou des tissus dans lesquels ils se trouvent.

A1, A2, A3, A4 , A6, A7, A8, A9, A10, A12, A13, S100B

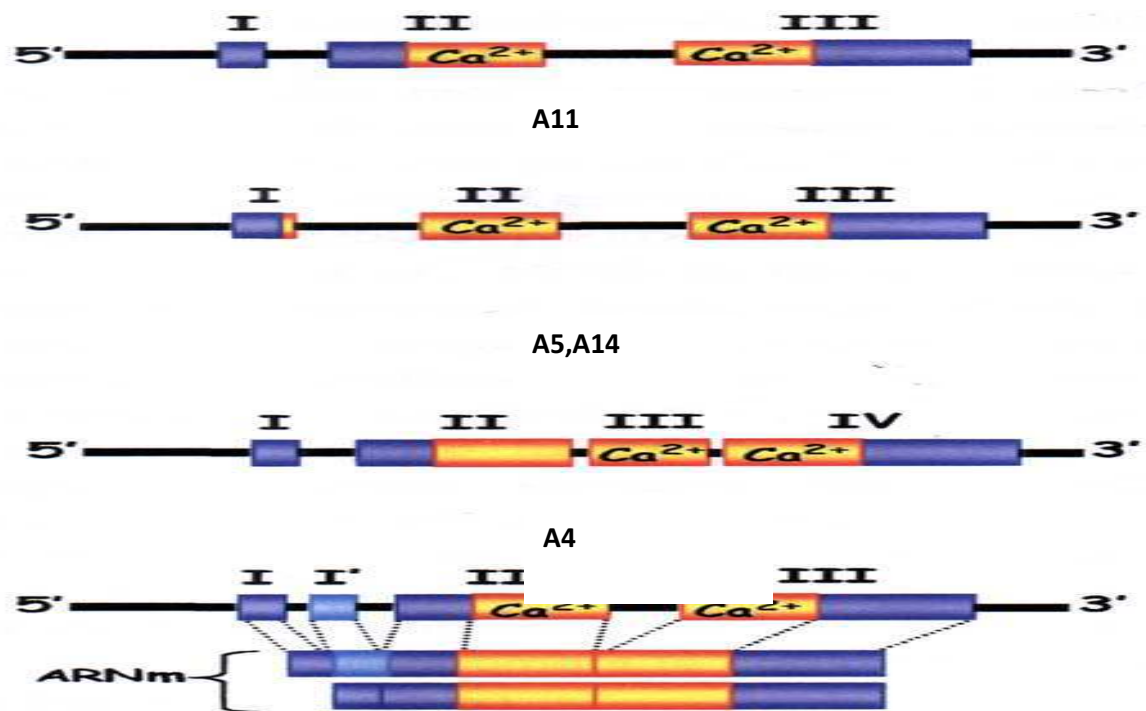


Figure 2 : Structure des gènes des protéines S100

Les blocs représentent les différents exons :

Les blocs orange sont des exons traduits, les blocs bleus sont des exons non traduits

Les traits noirs qui les relient sont les introns.

Jusqu'ici les protéines S100 ont été isolées à partir de vertébrés et l'analyse des génomes disponibles d'invertébrés ne révèle aucune séquence similaire aux gènes des protéines S100 chez les vertébrés.

Cependant, malgré leur courte histoire phylogénétique, la diversification dans la famille des protéines S100 est large puisque on trouve 22 protéines S100 différentes avec des identités de séquence allant de 22 à 57%, ce qui suggère une spécialisation acquise durant l'évolution .

La comparaison des séquences génomiques et les données sur l'expression des protéines S100 révèlent une conservation remarquable entre les gènes humains et ceux de la souris et du rat (figure 3).

Les locus des gènes des protéines S100 sont situés dans les mêmes regroupements de gènes, la direction de transcription est conservée et les profils d'expression sont les mêmes d'une espèce à l'autre.

Par ailleurs, le regroupement de gènes des protéines S100 se trouve sur le chromosome 1q21 chez l'homme, 3F1-F2 chez la souris et 2q34 chez le rat et dans ces regroupements, l'ordre des gènes est le même.

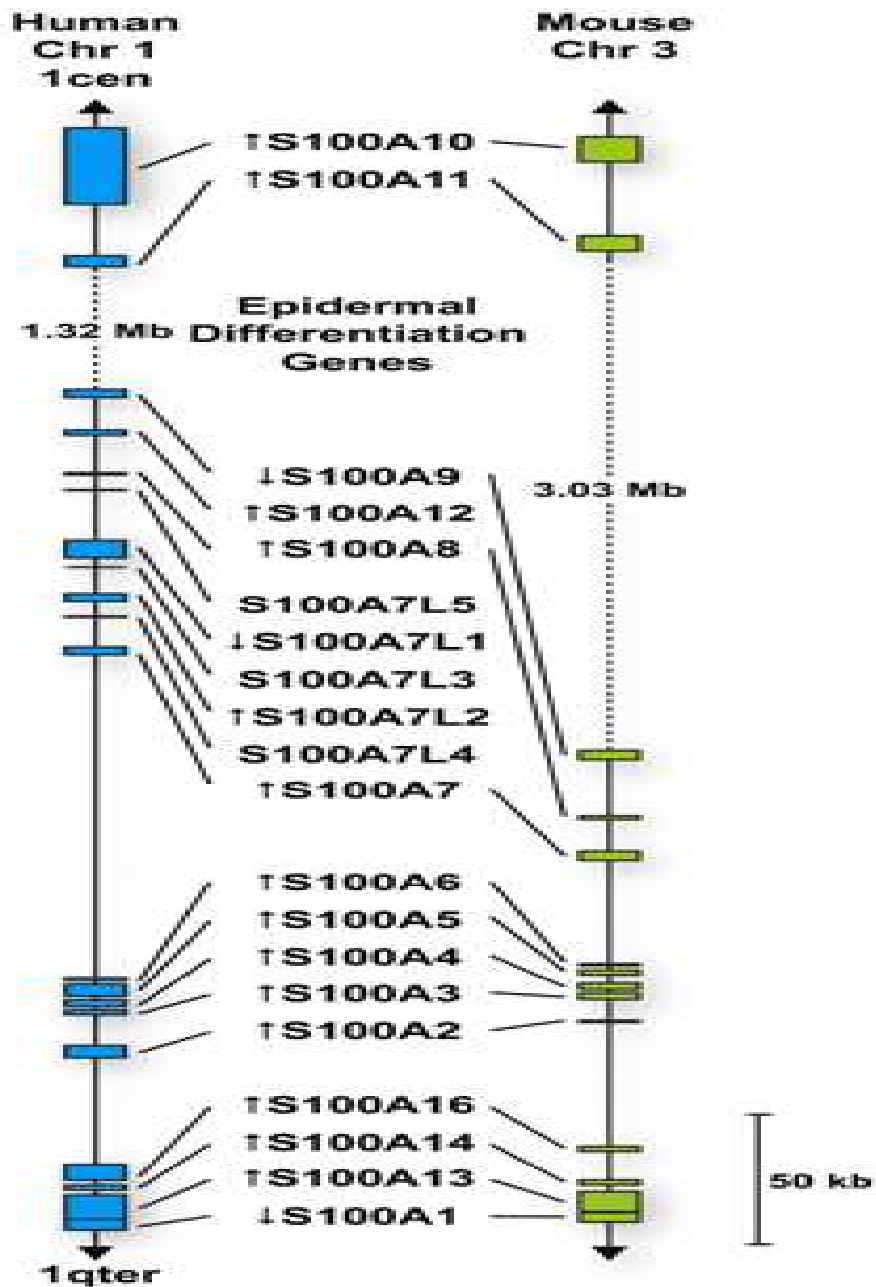


Figure 3: Comparaison des regroupements de gènes des protéines S100 chez l’homme et la souris [6].

La direction de transcription de ces gènes est indiquée par des flèches.

3- Structure des protéines S100

Les protéines S100 sont caractérisées par la présence de deux sites de liaison au calcium de type « main-EF», qui sont reliés par une région centrale charnière. Dans le motif « main-EF», on trouve une boucle de liaison au calcium flanquée entre deux hélices formant ainsi le motif hélice-boucle-hélice (Figure 4).

Le motif « main-EF» du côté C-terminal est le motif classique de liaison au calcium commun à toutes les protéines de la superfamille des « main-EF ». Ce motif possède une séquence typique de 12 acides aminés.

Le motif «main- EF» du côté N-terminal est différent du motif classique et il est caractéristique des protéines S100. Il est composé d'une séquence consensus de 14 acides aminés et se dénomme le pseudo motif «main -EF» ou encore le motif « main-EF» spécifique des protéines S100.

Ainsi, la liaison du calcium à chacun de ces motifs se fait avec une affinité différente qui est faible dans le cas du motif en N-terminal et 100 fois plus élevée dans le cas du motif en C-terminal.

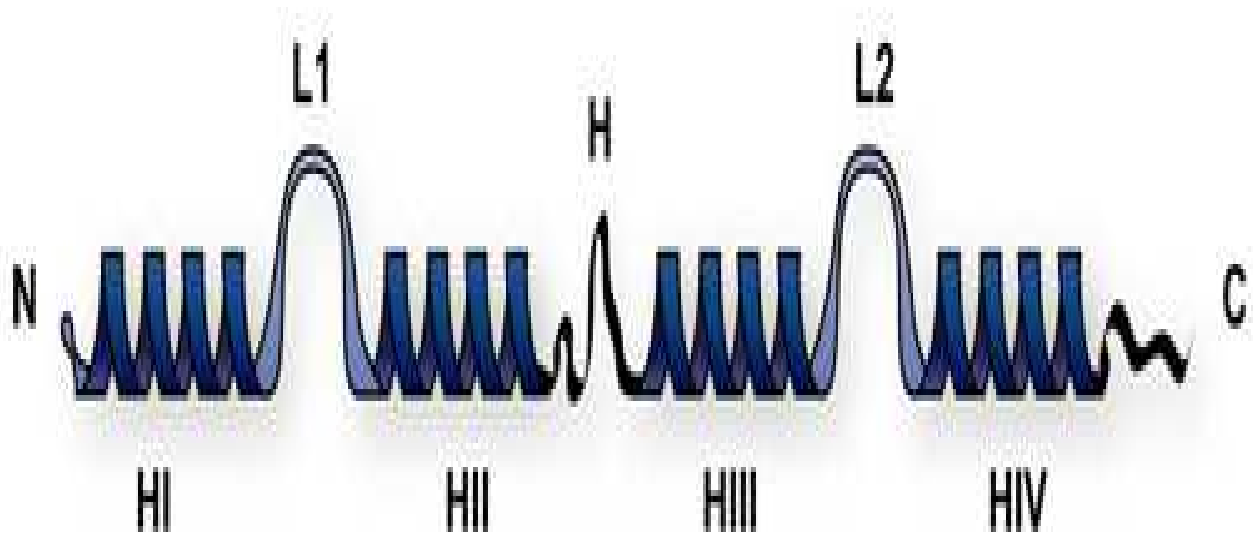


Figure 4: Représentation schématique de la structure secondaire des protéines S100 [11].

Chaque boucle de liaison au Ca^{2+} (L1 et L2) est entourée d'hélices α , (HI et HII pour L1 et HIII et HIV pour L2). Une région charnière (H) connecte les hélices II et III. L'hélice IV est suivie d'une extension en C-terminal.

Toutes les isoformes S100 ont une structure secondaire similaire constituée de 4 domaines (figure 5) :

- Deux domaines hydrophobes aux extrémités C-terminal et N-terminal Conservés entre les espèces ;
- Un domaine basique (proche du domaine hydrophobe N terminal) renferme une structure de type « main EF » (motif hélice –boucle–hélice) de fixation de l'ion calcium ;
- Un domaine acide (proche du domaine C terminal) renferme le second motif de type « main EF », ce dernier est équivalent au motif retrouvé

dans la calmoduline : principale des protéines intracytosoliques de fixation du calcium.

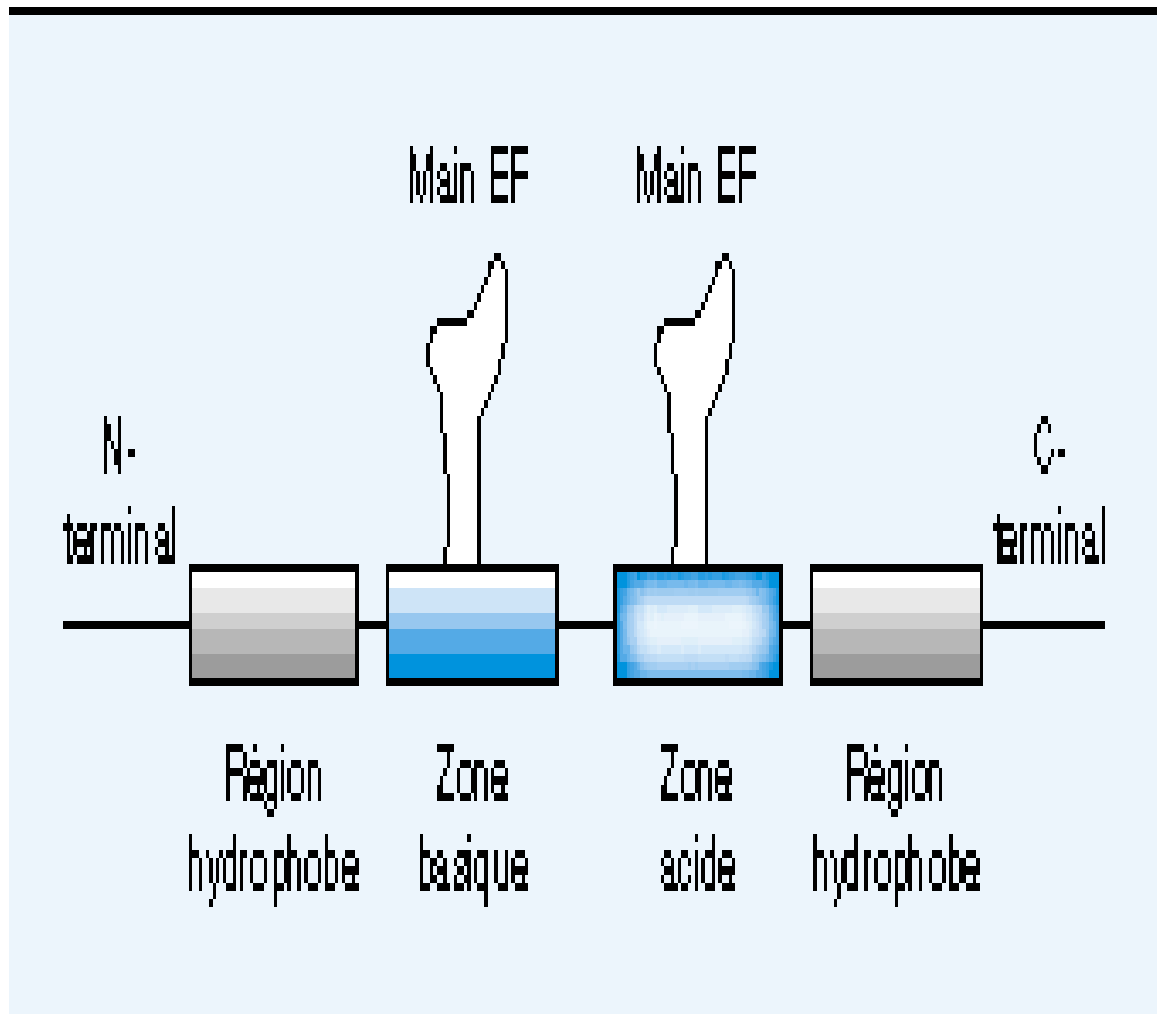


Figure 5 : Représentation schématique des domaines structuraux constituant les protéines S100 [2].

Une région hydrophobe du côté N-terminal et une autre du côté C-terminal avec deux mains EF pour la fixation du calcium.

Une particularité des protéines S100 est leur aptitude à former des dimères. La plupart des protéines S100 existent dans la cellule sous forme d'homodimères liés de façon non-covalente. La dimérisation semble être un pré-requis pour leurs fonctions biologiques en jouant possiblement sur la liaison de leur cible [12].

Les structures tridimensionnelles de différentes protéines S100 déterminées par résonance magnétique nucléaire ou encore par cristallographie aux rayons X révèlent que les dimères de protéines S100 sont composés de deux sous-unités arrangées de façon antiparallèles et stabilisées par un nombre limité d'interactions hydrophobes.

Une autre particularité des protéines S100 est l'absence de peptide signal nécessaire à la sécrétion extracellulaire par la voie classique du réticulum endoplasmique et de l'appareil de golgi [12].

Il est important de noter que les protéines S100 diffèrent les unes des autres principalement par:

- la longueur
- la séquence de la région charnière
- l'extension de la région C-terminal

Il est donc suggéré que ces dernières seraient à la base de l'activité biologique de chaque protéine.

Les protéines S100 se définissent d'un point de vue structural par la succession de deux domaines de fixation du calcium, ce sont les mains EF qui servent pour la fixation de ce dernier (figure 6).

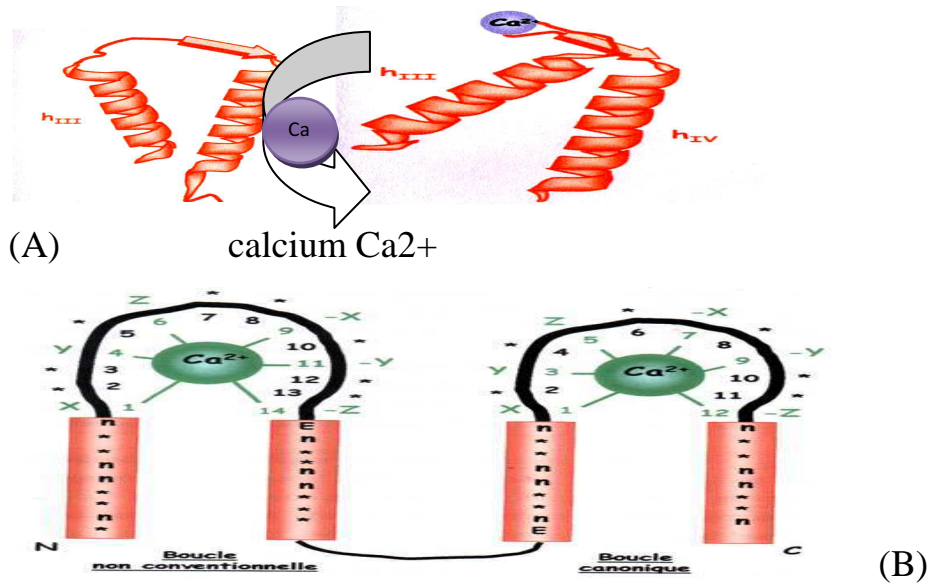


Figure 6: (A) Représentation schématique en ruban des structures tertiaires d'une main EF. (B) Représentation schématique des résidus qui coordonnent la fixation du calcium dans les protéines S100 [13].

Pour (A): La structure tertiaire d'une main EF se caractérise par la succession d'une hélice (H_I), d'une boucle (L), et d'une deuxième hélice (H_{II}). La fixation du calcium (Ca²⁺) induit un changement drastique de la conformation de la main EF. Pour (B): Les positions des résidus qui coordonnent le calcium sont représentées en vert. La boucle non conventionnelle située en N-terminal présente une affinité pour le calcium plus faible que la boucle en C-terminal.

4-Fonctions intracellulaires et extracellulaires des protéines S100

Les protéines S100 sont une famille de protéines multifonctionnelles jouant un rôle dans la régulation d'un grand nombre d'activités cellulaires.

Elles interagissent avec de nombreuses protéines effectrices dans la cellule régulant ainsi des activités enzymatiques, des facteurs de transcription, la phosphorylation de protéines, la dynamique du cytosquelette, la croissance des cellules et leur différenciation ainsi que l'homéostasie du calcium.

Dans le milieu extracellulaire, elles exercent des fonctions proches des cytokines et montrent des activités régulatrices sur les cellules inflammatoires, les neurones, les astrocytes, les microglies, les cellules endothéliales et épithéliales.

Par ailleurs, dans les vingt deux membres des protéines S100, trois protéines S100A8, S100A9 et S100A12 se démarquent parce qu'elles sont exprimées majoritairement chez les cellules d'origine myéloïdes telles que les neutrophiles et les monocytes [14 ,15].

C'est ainsi que dans les nomenclatures diverses associées à ces protéines, les « myéloïd related protéines » (MRP) leur font référence.

S100A8, S100A9 et S100A12 existent sous forme d'homo-dimères mais S100A8 et S100A9 forment également un hétéro-dimère. De plus, de nombreux indices montrent que ces protéines sont capables de former des oligomères d'un ordre supérieur d'une part, d'autre part la sécrétion n'est décrite que pour les protéines S100A8 et S100A9. Le tableau II décrit les fonctions intracellulaires et extracellulaires des protéines S100A.

Tableau II : Fonctions intracellulaires et extracellulaires des protéines

S100 [16 -27].

	<u>Fonctions intracellulaires</u>	<u>Fonctions extracellulaires</u>
S100A1	<ul style="list-style-type: none">- régulation du métabolisme énergétique du cytosquelette- homéostasie du calcium- diminution de la prolifération- rôle dans la photo transduction	<ul style="list-style-type: none">- rôle dans l'extension des neurites et la survie des neurones
S100A2	<ul style="list-style-type: none">- régulation du cytosquelette- rôle suppresseur de tumeur	<ul style="list-style-type: none">- Chimiotactique pour les éosinophiles- inhibition de la mobilité des cellules tumorales
S100A4	<ul style="list-style-type: none">- régulation du cytosquelette- inhibition de phosphorylation- rôle promoteur de tumeur avec interaction avec P53	<ul style="list-style-type: none">- rôle dans l'extension des neurites- stimulation de l'angiogenèse
S100A6	<ul style="list-style-type: none">- régulation du cytosquelette et du cycle cellulaire- homéostasie du calcium- rôle promoteur de tumeur	non déterminé
S100A7	non déterminé	<ul style="list-style-type: none">- Chimiotactique sur les lymphocytes CD4+- régulation de la différenciation des kératinocytes

S100A10	<ul style="list-style-type: none"> - régulation du cytosquelette - inhibition de phosphorylation - activité anti-inflammatoire via l'inhibition de la cplA2 	- inhibition de la coagulation
S100A11	<ul style="list-style-type: none"> - régulation du cytosquelette - inhibition de phosphorylation - diminution de prolifération 	non déterminé
S1009 S1008 S10012	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibition de la caséine kinase II -Transport de l'acide arachidonique -Activation de la NADPH oxydase -Organisation du cytosquelette 	- présence dans diverses maladies (fibrose kystique, arthrite, psoriasis, maladie inflammatoire de l'intestin ...)

5-Récepteurs des protéines S100

Les récepteurs des protéines S100 sont nombreux (figure 7).

Le récepteur RAGE se lie à la plupart de ces protéines, plus précisément la protéine S100A.

RAGE fait partie de la superfamille des immunoglobulines de surface Cellulaire. Il est codé par la classe III du complexe majeur d'histocompatibilité. Il est constitué d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'une queue cytotogique essentielle à la signalisation intra cellulaire résultant de l'activation de RAGE.

C'est un récepteur qui lie de nombreux ligands, l'amphotérine, certains membres de la famille S100, les feuilletts β -amyloïdes, la protéine HMGB1...

RAGE est exprimé de façon constitutive durant le développement, puis son expression est restreinte à certains tissus à l'âge adulte.

Il est exprimé au niveau de plusieurs cellules à savoir: les neurones, les microglies, les astrocytes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Cependant, son expression est plus importante dans le poumon où on le retrouve dans les pneumocytes alvéolaires de type I et II, dans les macrophages ainsi que dans les cellules de l'épithélium bronchique [28].

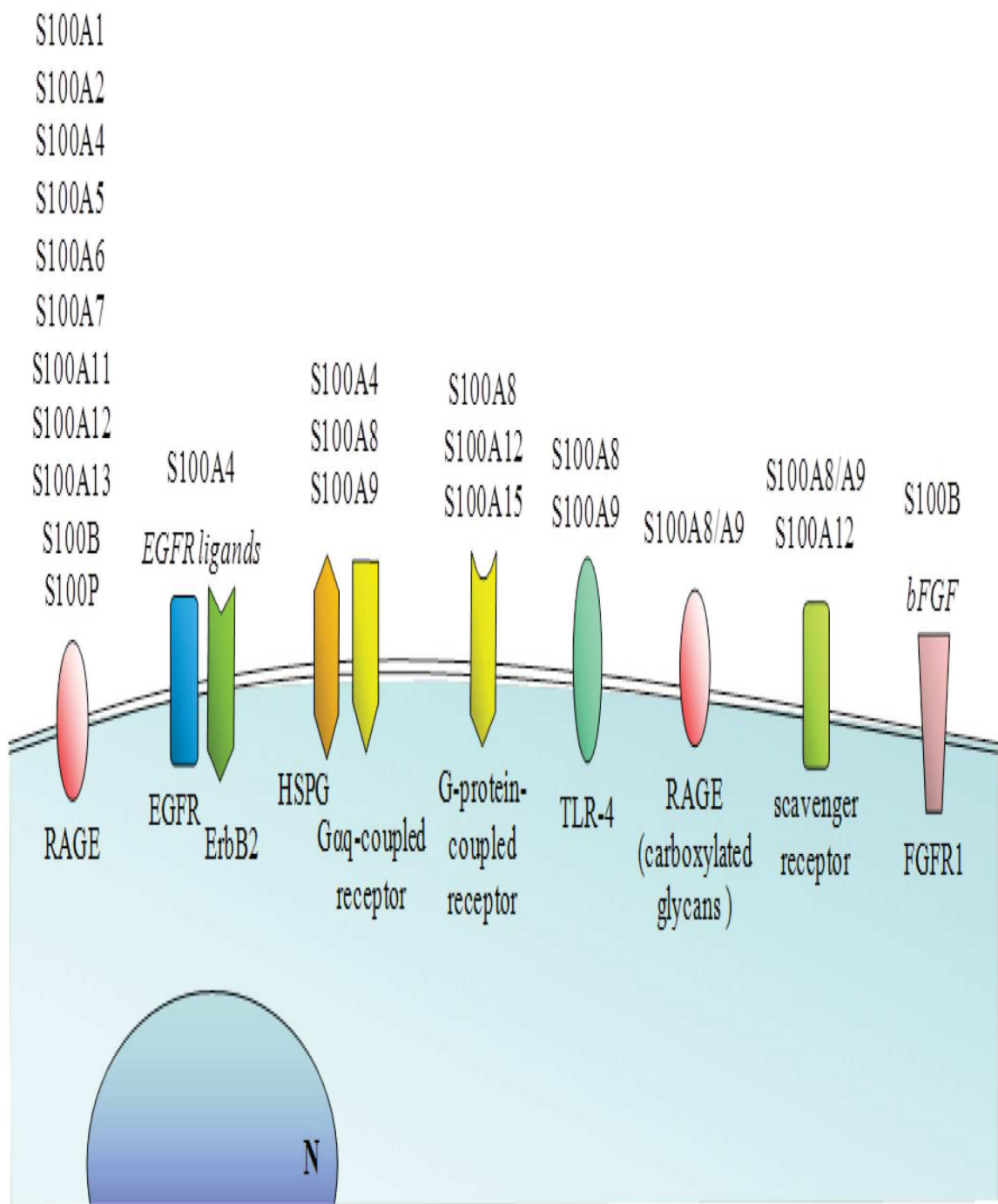


Figure 7: Représentation schématique des récepteurs impliqués dans la transduction des signaux des protéines S100 [29].

RAGE est un récepteur mis en place pour plusieurs membres des protéines S100 dans une variété de types de cellules. Par l'interaction des protéines S100A4 et S100 β avec les ligands EGFR et bFGF, ces derniers peuvent activer EGFR et FGFR1, respectivement. L'interaction des protéines S100A4, S100A8 et S100A9 avec héparane sulfate protéoglycanes (HSPG) peut activer des récepteurs Gaq. Les protéines S100A8, S100A12 et S100A15 peuvent activer les récepteurs couplés aux protéines G. Les protéines S100A8 ou S100A9, en interagissant avec TLR-4 dans les phagocytes, sous forme d'hétérocomplexe S100A8/S100A9 peuvent se lier à RAGE carboxyméthylé. S100A8/S100A9 et S100A12 peuvent également activer récepteurs éboueurs.

L'interaction entre la protéine S100 β se fait au niveau du domaine variable du récepteur comme le montre le schéma suivant :

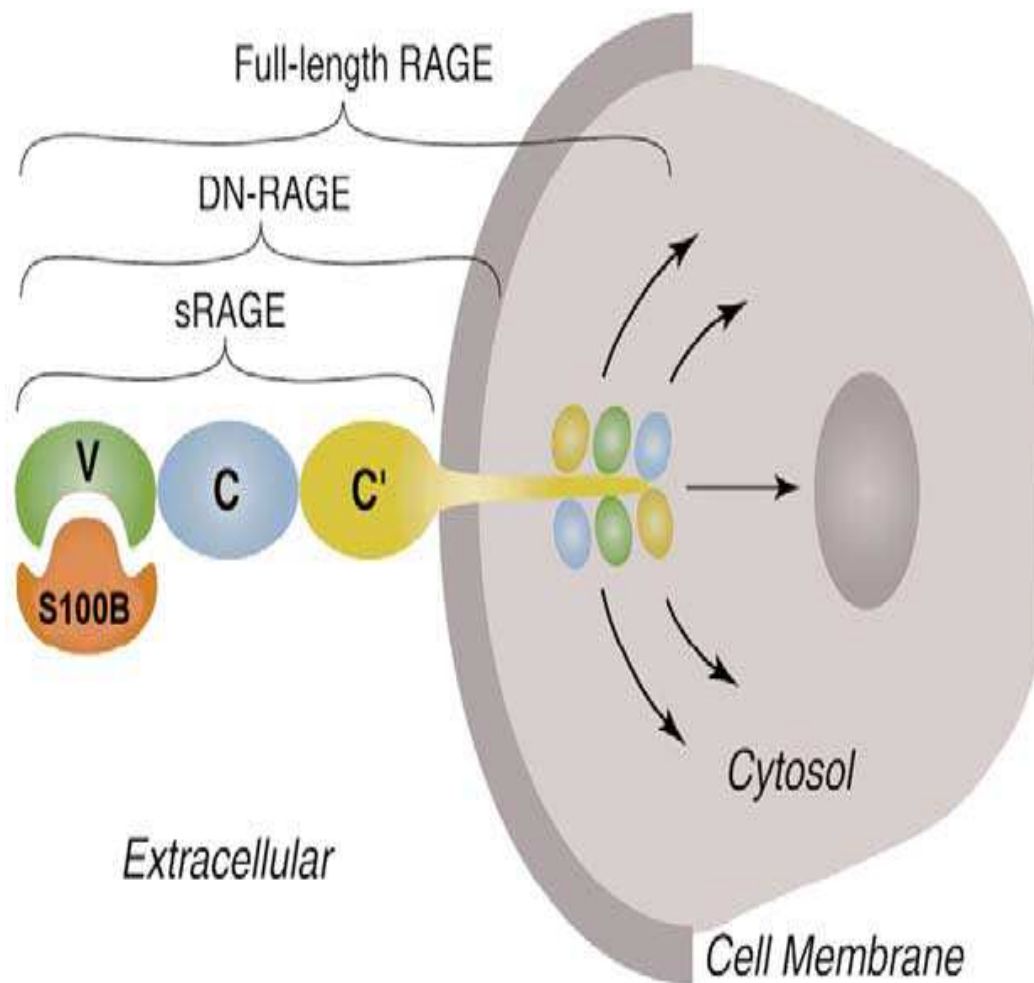


Figure 8: Représentation schématique de l'interaction RAGE-S100 β [29].

L'interaction RAGE-S100 β montrant les trois domaines extracellulaires du récepteur: deux domaines de type C (conservé) et le domaine de type V (variable).

II-Protéine S100β : aspects physiologiques

1-Définition

Rappelons que la protéine S100β appartient à la grande famille S100 de fixation de calcium intracytosolique.

Elle est multifonctionnelle puisqu'elle exerce à la fois des actions extracellulaires et intracellulaires.

Elle constitue un marqueur biologique de pathologies neurologiques ou d'atteintes lésionnelles du tissu cérébral et son expression par les mélanocytes tumoraux en fait également un marqueur important du mélanome malin .

2-Structure de la protéine S100β

La protéine S100 est dimérique constituée de deux polypeptides de sous unités de structures différentes: la sous unité β formée de 92 acides aminés et la sous unité α formée de 94 acides aminés.

Ces sous unités sont sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères.

La protéine S100β correspond ainsi au dimère renfermant au moins une sous unité β (β α=S100a ou ββ =S100b) [30,31]. (Figure 9)

Elle représente près de 90% du total des chaînes S100 [32, 33].

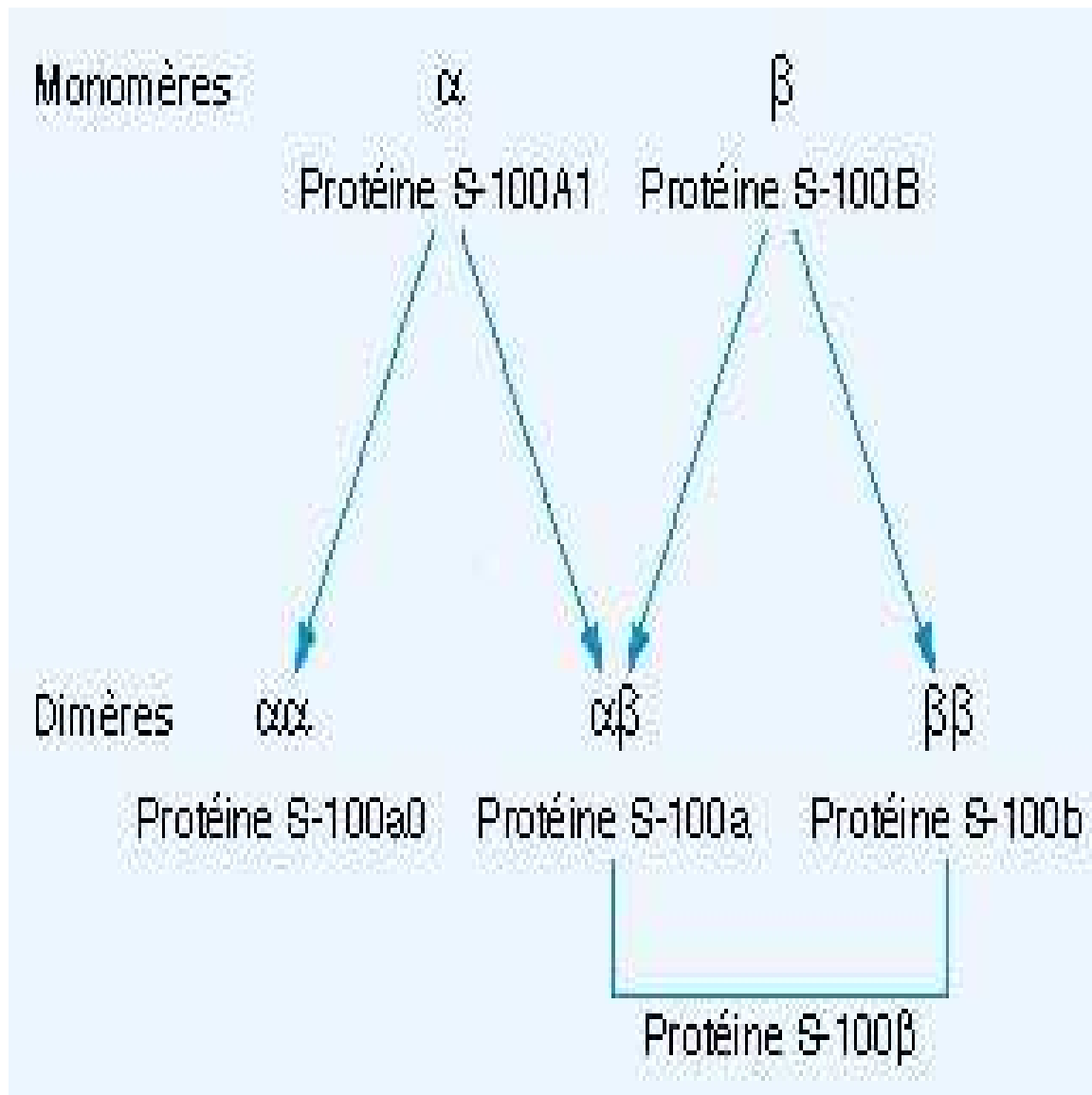


Figure 9: Structure de la protéine S100 β [34].

La protéine S100 β est retrouvée dans le système nerveux se répartissant en S100b (75%) localisée au niveau des cellules gliales et les cellule de la gaine de Schwann, par contre S100a (25%) est localisée seulement au niveau des cellules gliales.

3-Lieu de synthèse de la protéine S100 β

La protéine S100 β est synthétisée essentiellement au niveau du tissu cérébral, dans le compartiment cytoplasmique des cellules gliales et des cellules de Schwann de l'ensemble du SNC.

Sa concentration est 30 à 100 fois plus importante au niveau du tissu cérébral que dans les autres tissus [35].

Elle peut avoir d'autres localisations telles que les adipocytes et les histiocytes mais avec des taux très faibles [36].

4-Propriétés physicochimiques de la protéine S100 β

Comme il a été mentionné, la protéine S100 β appartient à la grande famille des protéines S100 dont les caractères communs sont les suivants [34] :

- faible poids moléculaire (10 à 11 kda pour les monomères) ;
- caractère acide de pH compris entre 4 et 5 ;
- particulièrement riche en acides aminés acides (acide aspartique, acide glutamique), expliquant la migration électrophorétique rapide en milieu alcalin ;
- l'absence de groupements lipidiques et glucidiques ;
- toutes les protéines S-100 ont une structure secondaire similaire constituée de quatre domaines: deux domaines hydrophobes aux extrémités N- et C-terminales, un domaine basique et un domaine acide ;
- présence de deux groupements thiols portés par deux cystéine en position 69 et 85 qui peuvent induire la formation d'un pont disulfure intracaténaire et ainsi rendre impossible la liaison du calcium ;

- liaison au calcium par l'intermédiaire du domaine de type « main-EF » sachant que le calcium exerce une fonction de second messenger susceptible de générer une variété de processus physiologiques: croissance et division cellulaire, induction métabolique, contraction, sécrétion de produits cellulaires. Les signaux d'origine extracellulaire sont transmis aux différents compartiments cellulaires par l'intermédiaire de protéines liant le calcium qui agissent comme des récepteurs intracellulaires, les principales de ces protéines est la calmoduline, la troponine et la protéine S100 β .

- les protéines S100 présentent entre elles une homologie de leur structure primaire comprise entre 28% et 55% avec présence chez les vertébrés uniquement.

5-Gène codant pour la protéine S100 β

Les gènes de la plupart des protéines S100 sont situés sur le chromosome 1, le gène codant pour la sous-unité β se situe sur le chromosome 21, au niveau de la région 22 du bras long .

Cette localisation est importante car elle explique l'hyperexpression de la protéine S100 β au cours de la trisomie 21. La séquence du gène est connue, mais on sait peu de choses sur la régulation de son expression .

A l'heure actuelle, seul un site d'activation par l'AMP cyclique a été formellement identifié au niveau de la séquence promotrice du gène .

La régulation de la synthèse et de l'expression des gènes s'exerce à deux niveaux.

Il existe une spécificité tissulaire, contrairement par exemple à la calmoduline dont la distribution est ubiquitaire. Les mécanismes de cette spécificité semblent différer selon le type cellulaire et s'appliquent aux

processus de transcription, traduction et stabilité des ARN messagers et des protéines.

Au niveau temporel, l'expression des gènes n'est pas identique entre les différentes sous-unités, conduisant à la synthèse de certaines de ces protéines à des périodes très précises de la vie exclusivement [37].

6- Demi-vie de la protéine S100 β

Les données métaboliques chez l'homme n'ont pas été précisément établies, celles fournies par la littérature concernent essentiellement la protéine S-100 a0 ($\alpha\alpha$) pour laquelle la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures et l'élimination est rénale.

Les études cinétiques menées notamment au cours des interventions cardiaques avec circulation extracorporelle (CEC) ont indiqué que les caractéristiques sont similaires pour la protéines S100 β en particulier l'élimination essentiellement rénale, en revanche, la demi-vie d'élimination apparaît plus courte : une heure environ [38].

7-Actions biologiques de la protéine S100 β

A l'instar des autres protéines S100, la protéine S100 β exerce des effets qui sont à la fois intracellulaires (croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique, transduction de signaux) et extracellulaires (communication intercellulaire).

Ces actions physiologiques résultent d'une interaction protéine-protéine avec différentes molécules intracellulaires ou membranaires.

De ce fait les actions de la protéine S100 β sont les suivantes :

7-1 Interaction avec les protéines du cytosquelette

La protéine S100 β semble participer activement à la régulation de l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines du cytosquelette :

- ✓ La tubuline: la protéine S100 β se lie à la tubuline et inhibe ainsi l'assemblage des microtubules, ce mécanisme est calcium dépendant et nécessite la présence de la protéine associée aux microtubules de type2 (MPA2).
- ✓ La protéine tau: l'interaction protéine S100 β et protéine tau conduit à une diminution de la phosphorylation de la protéine tau par une protéine kinase C, conduisant à une augmentation de la polymérisation de la tubuline.
- ✓ la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP): la protéine S100 β est capable de se lier à la GFAP et d'inhiber sa polymérisation au sein des filaments intermédiaires [39].

la protéine S100 β interagit avec plusieurs protéines intracellulaires, en régulation ainsi la phosphorylation des protéines, les activités enzymatiques, l'état de l'assemblage de certains composants du cytosquelette, la dégradation des protéines, la prolifération cellulaire, la locomotion et la différenciation, l'adaptation à l'obscurité des photorécepteurs, l'homéostasie du calcium et la réponse inflammatoire innée.

7-2 Interaction avec les membranes cellulaires :

Environ 5 % du pool cellulaire total de la protéine S100 β est lié à la membrane cytoplasmique, où elle peut exercer différentes actions :

- Activation des canaux calciques membranaires ;
- Activation de l'adénylate cyclase (AC), impliquant les protéines G membranaires.
- Inhibition de la phospholipase.

7-3 Interaction avec la protéine p53

La protéine p53 (protéine suppressive de tumeur) a un important rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. La protéine S100 β est capable de se lier à la protéine p53 et d'empêcher sa phosphorylation et donc sa tétramérisation en forme active [40].

Il en résulte une inhibition de la régulation négative de la multiplication cellulaire: une augmentation de la protéine S100 β par exemple, par dérégulation de l'expression de son gène, semble pouvoir être responsable d'une prolifération.

7-4 Action sur la croissance des cellules nerveuses

La protéine S100 β pourrait être sécrétée par les cellules astrogliales (par un mécanisme encore non élucidé) et favoriser la croissance neuritique des neurones cérébraux, via le récepteur membranaire RAGE, suite à l'hypothèse d'une action extracellulaire de la protéine S-100 β suivie d'actions physiologiques paracrines confirmées par les travaux de Kligman et Marchak. Ces derniers ont montré que l'addition de protéine S100 β dans le milieu de

cultures primaires de neurones corticaux d'embryons de poulets induit une extension neuritique significative

Plusieurs études ont montré que la protéine S100 β exerce un effet positif sur la survie des neurones *in vitro* et *in vivo*. Les expérimentations animales ont montré chez le rat que le niveau de synthèse de la protéine S-100 β est multiplié par 4 au cours de la phase de développement cérébral, confirmant ainsi son rôle dans le développement du système nerveux central.

L'ensemble de ces observations confirme un rôle majeur de cette protéine dans le développement physiologique et le maintien du tissu nerveux central, qu'il s'agisse des neurones eux-mêmes ou des cellules astrogliales.

En fonction de ses cellules cibles et de sa concentration locale, la protéine S-100 β aurait donc des actions sur la croissance, la différenciation, la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules cérébrales [41]. (figure10)

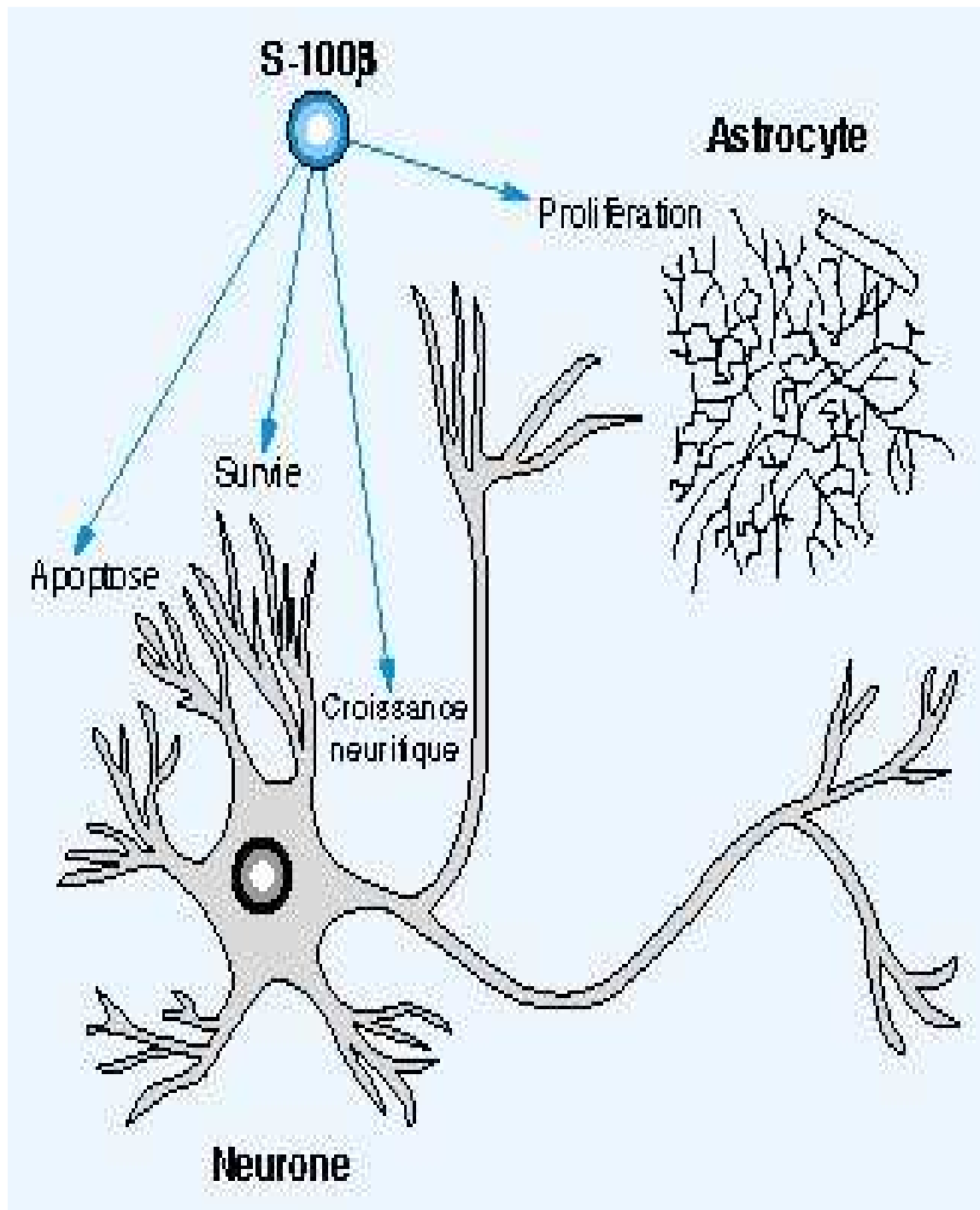


Figure 10 : Résumé des actions potentielles de la protéine S100β sur les cellules du tissu cérébral [47].

III-Protéine S100 β : dosage dans les milieux biologiques

1-Intérêt du dosage

Le dosage de la protéine S100 β a pour but de diminuer le nombre des scanners dont les conséquences en terme d'irradiation ne sont pas négligeables surtout chez l'enfant. Ces conséquences peuvent se manifester par l'activation de cataracte , une atteinte hypophysaire , une atteinte thyroïdienne ou un risque de cancers .

Le dosage a aussi pour objectif de diminuer le nombre d'hospitalisations et le coût en matière d'examens d'imagerie médicale.

Ce dosage peut également être utile vue l'impossibilité fréquente de réaliser l'imagerie en urgence (en particulier dans les centres hospitaliers généraux), ce qui peut retarder le diagnostic de pathologies cérébrales traumatiques, d'autre part les autres marqueurs biologiques disponibles sont soit peu spécifiques (lactates, aminotransférases) soit peu sensibles (isoformes de la créatine kinase, lactate déshydrogénase) du tissu cérébral lésé.

2-Phase préanalytique

Le dosage de la protéine S100 β est réalisable sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (recueilli sur tube sec), le sérum ou éventuellement le plasma (recueilli sur héparinate de lithium), ou les urines (miction ou échantillon des 24 heures).

Après une centrifugation suivie d'une décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à +4°C pendant 48 heures ou à -80 °C pendant plusieurs mois sans influence sur le dosage .

Contrairement au dosage de la Neuron-specific enolase (NSE), autre marqueur biologique de lésions du tissu cérébral, le dosage de la protéine S100 β peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés [42].

Les valeurs de ce marqueur dans le plasma, selon que l'on utilise la méthodologie Roche Diagnostics ou Diasorin, ne diffèrent pas sensiblement en fonction de l'âge ou du sexe [43], mais sont apparues élevées chez les sujets sains de race noire par rapport à des sujets caucasiens [44].

La prise en compte de l'ethnie du sujet peut donc être importante pour l'interprétation des résultats.

3-Méthodes de détermination de la protéine S100β

Les méthodes actuellement disponibles sont celles initialement développées par les laboratoires BYKSANGTEC (Suède) , elles sont radiométriques de type sandwich ou immunoluminométriques.

La lecture immunoluminométrique est soit manuelle (sur analyseur Berilux® Dade-Behring par exemple) soit automatisée (analyseur Liaison® Diasorin , analyseur Elecsys® ou Modular E® Roche Diagnostics)



Analyseur liaison® Diasorin



Analyseur Modular® E Roche Diagnostics

Principe du dosage : (figure 11)

L'Ag à doser doit posséder au minimum 2 sites antigéniques, on utilise alors deux anticorps différents.

Le premier Ac (Ac de capture) est fixé sur un support solide, il se trouve en excès par rapport à l'Ag à doser, ce dernier est totalement fixé par cet Ac.

Le deuxième Ac marqué (Ac traceur) est spécifique du deuxième épitope, il est ajouté en excès de façon à saturer l'ensemble des sites antigéniques. Après incubation, l'excès d'Ac marqué est éliminé par lavage, puis l'activité du complexe formé est mesurée : elle est directement proportionnelle à la quantité d'Ag à doser (figure12).

La méthode sandwich est bien adaptée aux molécules de taille relativement grande (protéines, hormones...)

Les méthodes actuellement disponibles ont une sensibilité et une spécificité très satisfaisantes, elles sont rapides (trente minutes environ) et adaptées à l'urgence.

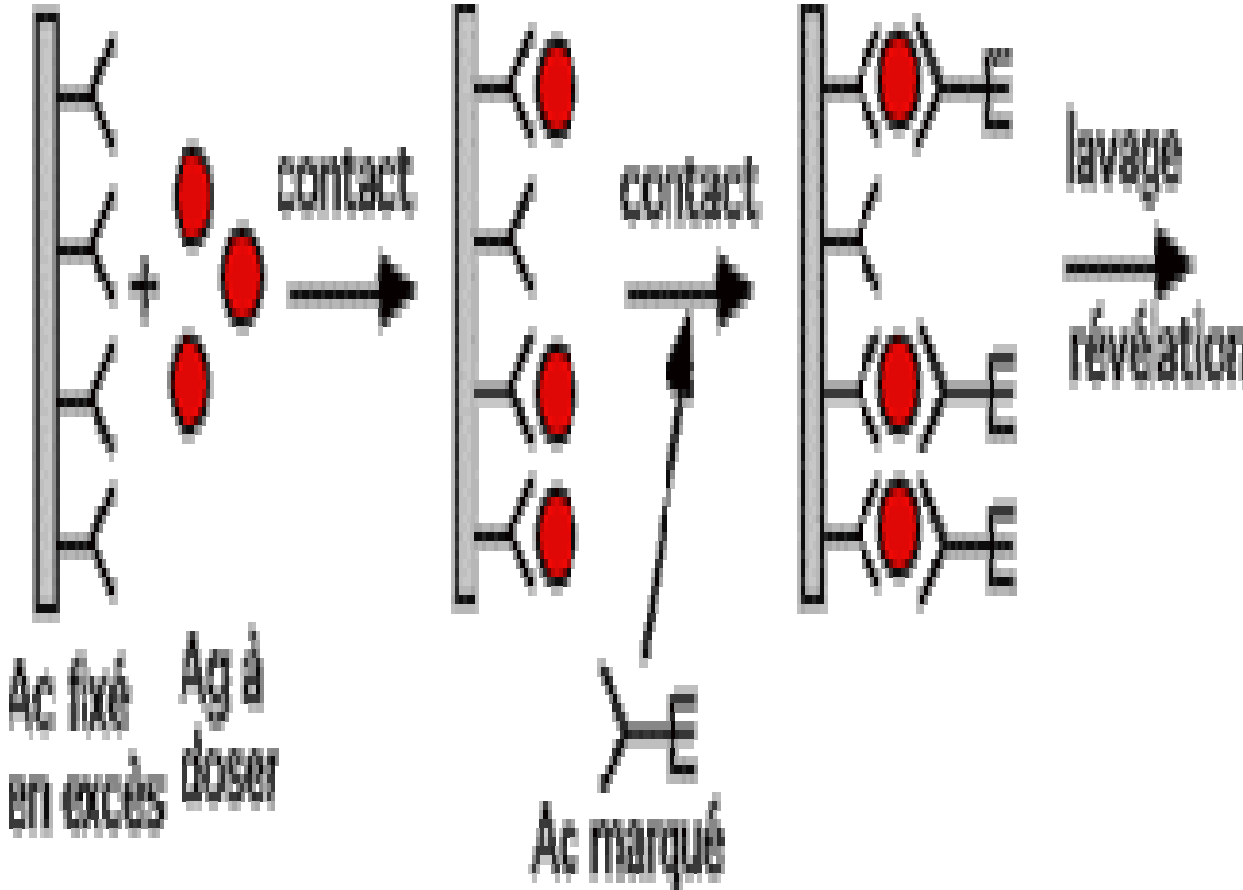


Figure 11: Principe du dosage par méthode sandwich

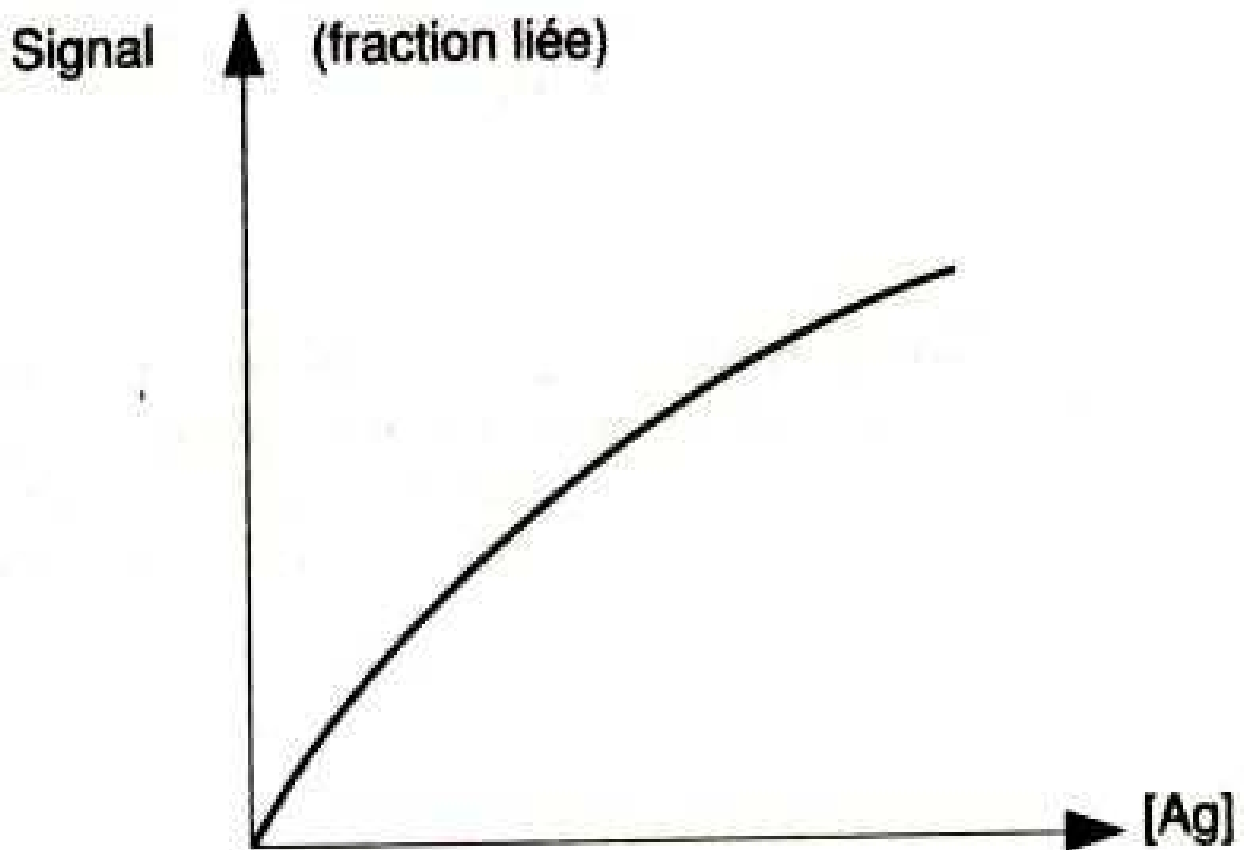


Figure 12 : Courbe d'étalonnage (méthode Sandwich)

4-Valeurs physiologiques

Les concentrations physiologiques plasmatiques de la protéine S100 β (< 0,10 ug /l ou <0,15 ug/l selon les méthodologies analytiques) sont environ dix fois plus faibles que dans le LCR (1-2 ug/l) (tableau III), mais sont aisément quantifiables par les méthodes immunoluminométriques [45].

Le dosage urinaire a été essentiellement appliqué au nouveau-né et au nourrisson (recherche de lésions cérébrales périnatales), les concentrations physiologiques urinaires sont comprises entre 0,10 et 0,50 ug/l.

Tableau III : Concentrations physiologiques de la protéine s100 β dans les fluides physiologiques (LCR, sang, urine) .

Fluide physiologique	Concentrations
LCR	1-2 ug /l
Sang	< 0.15 ug/l méthodologie Diasorin < 0 .10 ug/l méthodologie Roche Diagnostic
Urine	0.1-0 .15ug /l (nouveau né)

Les valeurs de référence pour des concentrations sériques de S100 β ont été également établies chez l'enfant par tranche d'âge [45].

- 0 - 3 mois : < 0,62 μ g/l
- 3 - 9 mois : < 0,35 μ g/l
- 9 - 24 mois: < 0,23 μ g/l
- plus de 24 mois :< 0,18 μ g/l

Le seuil de normalité au niveau sanguin (ou seuil de pathologie) (figure 13) diffère entre les deux méthodologies de dosage actuellement disponibles, en raison de la différence de panels d'anticorps utilisés par chacune des techniques.

Malgré ces différences, les deux méthodes sont corrélées (voir figure 13) et les cinétiques d'évolution des concentrations sanguines du marqueur chez un même patient sont tout à fait similaires et les informations fournies au clinicien par le dosage quotidien du marqueur sont identiques [44].

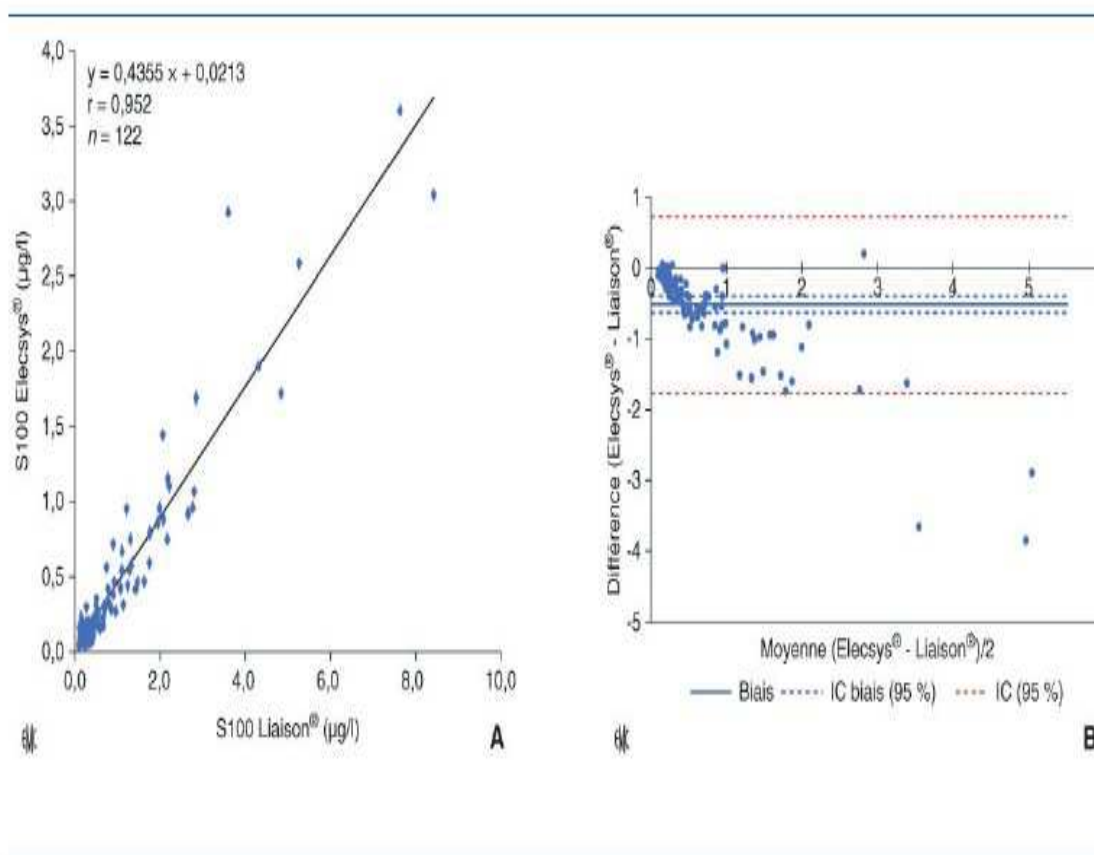


Figure 13 : Corrélation et représentation de Bland-Altman des dosages plasmatiques de la protéine S100β entre les deux méthodologies analytiques automatisées : le dosage par immunoluminométrie en phase liquide Elecsys© et Liaison© (A, B).

IV-Intérêt du dosage de la Protéine S100β dans les pathologies neurologiques

Dans le cadre de la pathologie neurologique humaine, une augmentation des concentrations de la protéine S100 β dans les fluides biologiques peut avoir deux origines [46] :

-Une surexpression génique avec augmentation de libération par les cellules du tissu cérébral (maladie d'Alzheimer).

-Une libération de la protéine S100β intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire (traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral ...).

1-Traumatisme crânien

Il s'agit d'accident très fréquent, de sévérité variable. En effet, 200000 patients en France se présentent chaque année dans un service d'accueil des urgences avec un traumatisme crânien(TC).

Le diagnostic des TC graves ou moyens se fait aisément, alors que la détection des TC mineurs, qui représentent d'ailleurs la majorité des cas, est plus complexe en raison de l'absence de symptômes neurologiques précoces qui doivent cependant être diagnostiqués

Plusieurs études montrent que le dosage de la protéine S100β dans le sang contribue à une prise en charge plus efficace des TC dans un centre d'accueil des urgences [47].

1-1 Définition

Le TC est défini comme toute agression mécanique directe ou indirecte responsable soit d'une fracture du crâne, soit de trouble de conscience, soit de l'apparition secondaire ou retardée de signes traduisant une souffrance encéphalique diffuse ou localisée .

Les agressions indirectes seront responsables des lésions axonales par un mécanisme de cisaillement et d'étirement des neurones (figure14).

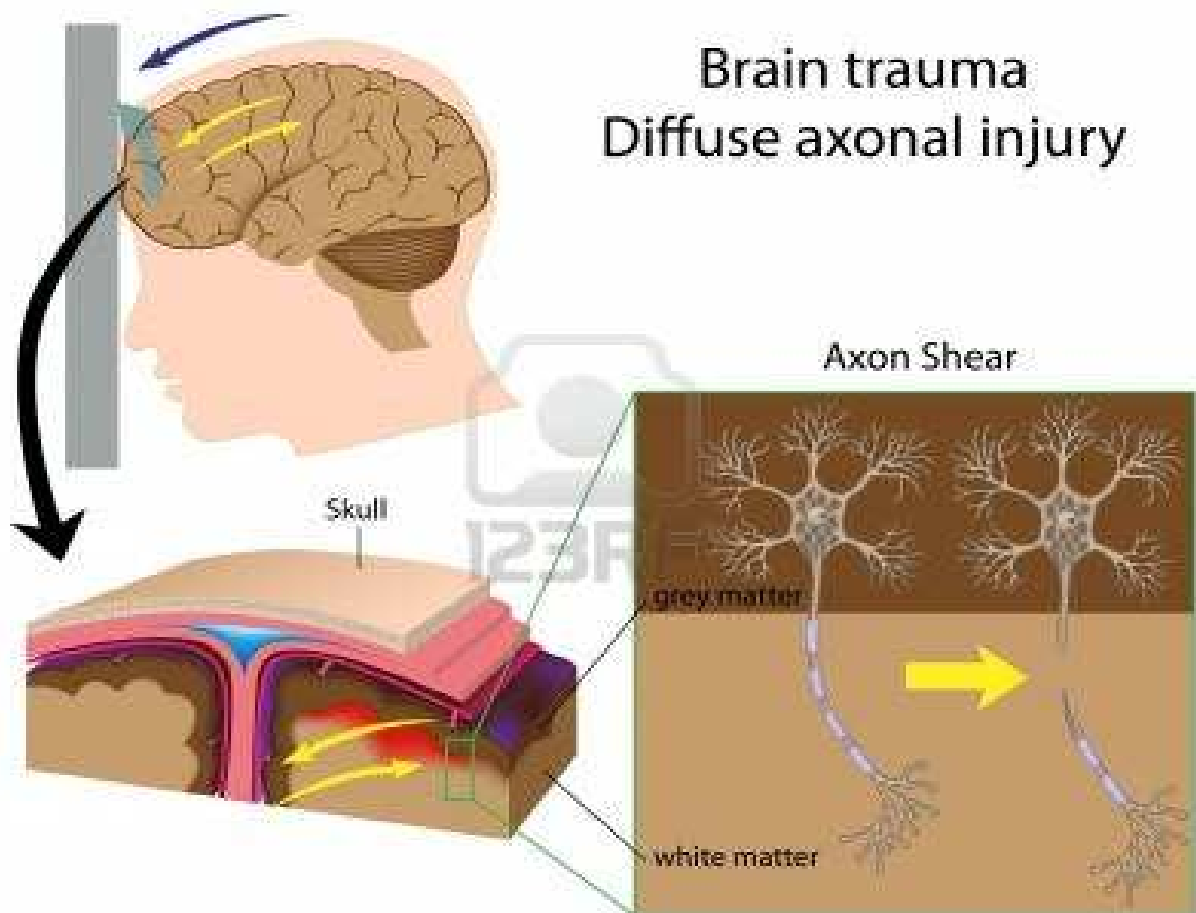


Figure14 : Traumatisme crânien avec cisaillement d'axone.

1-2 Types de traumatisme crânien

Les TC sont divisés en plusieurs types selon leur gravité qui est classiquement appréciée par l'échelle de Glasgow GCS (Glasgow coma scale). Cette dernière a été établie au début des années 1970, à l'institut neurologique de Glasgow.

L'évaluation clinique d'un TC prend en compte les éléments nécessaires à l'établissement du score de Glasgow (ouverture des yeux, réponse verbale, réponse motrice) (tableau IV), mais également le mécanisme (étiologie, circonstances) du traumatisme, les signes neurologiques complémentaires, les lésions extracrâniennes associées et l'appréciation des fonctions vitales.

Tableau IV : Eléments de détermination du score de Glasgow (*Glasgow coma scale* [GCS]) pour l'évaluation du TC [47].

Ouverture des Yeux	<ul style="list-style-type: none"> -Spontané 4 -Au bruit 3 -A la douleur 2 -Jamais 1 -Orientée (obéit à un ordre) 5 -Confuse 4
Réponse verbale	<ul style="list-style-type: none"> -Inappropriée (mots compréhensibles, mais conversation impossible) 3 -Incompréhensible (gémissements, grognements) 2 -Aucune 1 -A la parole 6 -Orientée (à au moins deux endroits, le mouvement de flexion tend à faire disparaître la cause de la douleur) 5
Réponse motrice	<ul style="list-style-type: none"> -Evitement (pas de réponse orientée mais retrait rapide du coude avec éloignement face à l'agression) 4 -Flexion décortication (membre supérieur: réponse en flexion lente, membre inférieur : extension) 3 -Extension décérébration (membre supérieur: rotation interne et hyperextension , membre inférieur: extension et flexion plantaire) 2 -Rien 1

La gravité d'un TC est classiquement appréciée par l'échelle de Glasgow (*Glasgow coma scale* [GCS]), et les TC sont divisés en : léger, mineur, modéré, sévère (Tableaux V).

La prise en charge d'un TC a considérablement évolué ces 20 dernières années, pour prendre en compte un élément physiopathologique majeur : la survenue de lésions secondaires liées soit à des facteurs systémiques (hypotension artérielle, hypoxie. . .), soit à des facteurs intracrâniens (hypertension intracrânienne, crises comitiales. . .).

Ces événements secondaires, qui interviennent dans les heures ou les jours suivant la lésion primaire engendrée par un impact (contusion, hématome, décélération), accroissent la morbidité de l'événement initial et doivent donc être décelés parfaitement et précocement.

Tableau V: Différents types de traumatisme crânien définis selon le score de Glasgow [48].

Score de Glasgow	Gravité du traumatisme crânien
15	Léger
13-14	Mineur
9-12	Modéré
<9	Sévère

1-3 Traumatisme crânien et protéine S100 β

L'augmentation des concentrations de la protéine S100 β dans des fluides biologiques peut avoir comme origine une libération intracellulaire cérébrale engendrée par un traumatisme crânien.

Des travaux se sont focalisés sur l'étude de l'intérêt de ce biomarqueur au cours du traumatisme crânien, parmi lesquels l'étude de Biberthaler et col de 2006 [49], la méta-analyse de 2010 [50], et l'étude multicentrique française (STIC-S100) réalisée entre 2007 et 2009 [51].

1-3-1 Etude de Biberthaler et al

Cette étude réalisée en 2006 a montré que la protéine S100 β était un marqueur de tri négatif des traumatismes crâniens mineurs [49]: au seuil de 0,1 $\mu\text{g/l}$, sa valeur prédictive négative était de 98 % à 100 % pour exclure des lésions cérébrales post-traumatiques, alors que sa valeur prédictive positive était faible (11 %).

Les résultats de cette étude sont mentionnés sur le tableau VI.

Tableau VI: Apport diagnostique de la protéine S100 β dans le TCM, résultats de l'étude de Biberthaler et al (2006) [52].

	Scanner cérébral négatif	Scanner cérébral positif	
S100 β < 0,1 $\mu\text{g/l}$	N=321	N=1	VPN=100%
S100 β > 0,1 $\mu\text{g/l}$	N=895 Spécificité 32%	N=92 Sensibilité 99%	VPP=11%

N=nombre de patients

1-3-2 Etude de méta-analyse de Unden et coll

Les études cliniques se sont multipliées pour valider le dosage de la protéine S100 β comme marqueur d'exclusion d'un traumatisme crânien avec contusion cérébrale.

En 2010, une méta-analyse d'Unden et coll [50], conforte ce positionnement du biomarqueur dont le dosage après 3 heures suivant l'évènement traumatique, constitue un excellent marqueur de tri négatif.

En effet, si sa concentration sérique n'est pas augmentée (inférieure au seuil de pathologie de 0,10 $\mu\text{g/L}$), le diagnostic de TC mineur ou modéré peut être éliminé avec une valeur prédictive négative de 99%-100% et une sensibilité de 97%-100% (figure 15).

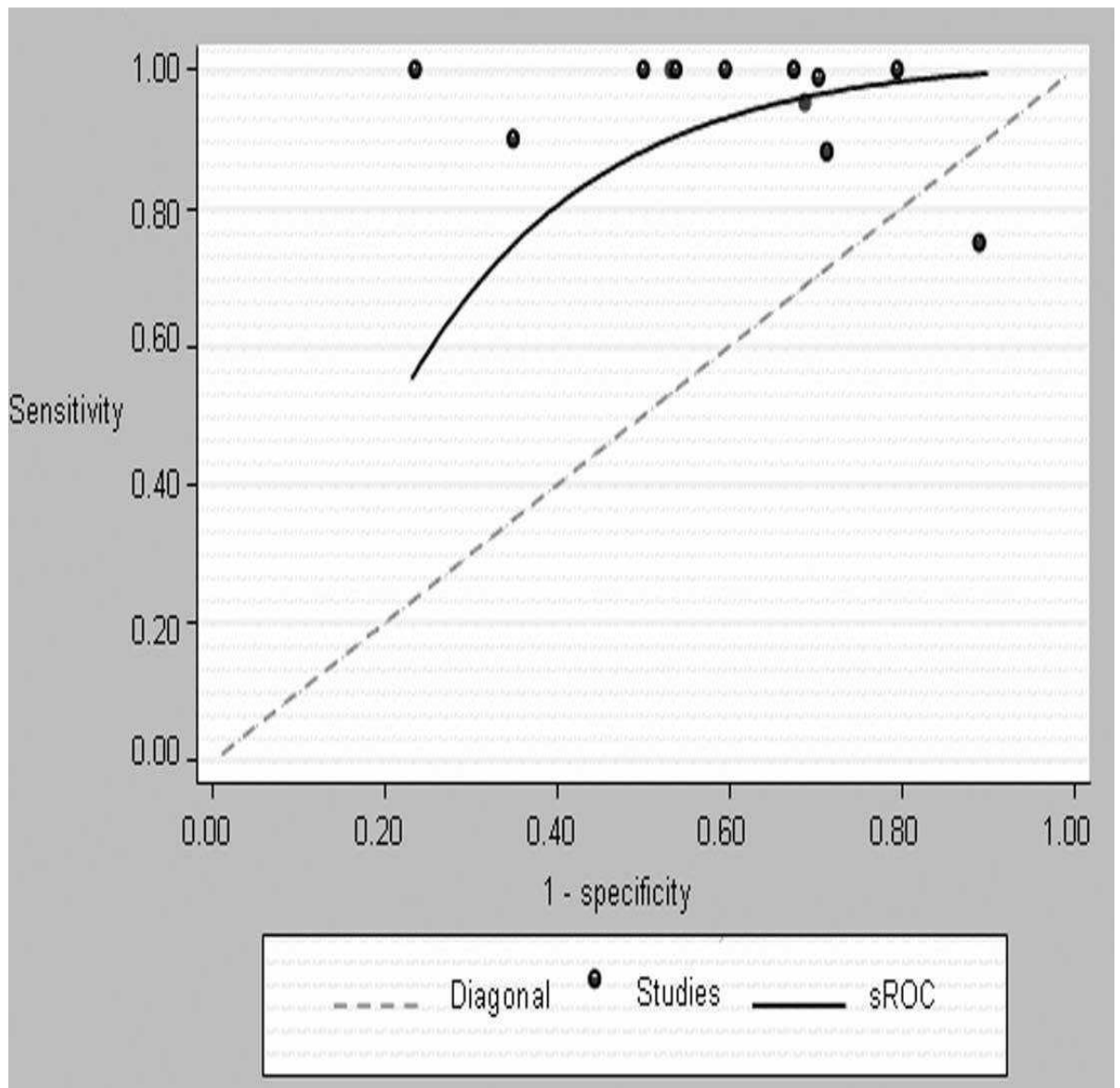


Figure 15 : Courbe ROC de la méta-analyse des études évaluant la protéine S100 β au cours du traumatisme crânien [50].

1-3-3 Etude STIC-S100 (programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses)

a-Objectifs de l'étude

-Positionner par cette étude multicentrique française portant sur une large partie de patients, la protéine S100 β plasmatique comme marqueur de tri négatif (pas d'augmentation, pas de contusion cérébrale) dans la prise en charge des TCM.

-Evaluer l'intérêt du dosage sanguin de la protéine S100 β dans le cadre de traumatisme crânien mineur (score de Glasgow >9).

-Définir l'intérêt d'un deuxième dosage réalisé trois heures plus tard (deux demi-vie du biomarqueur) pour la décision médicale.

-Réaliser une étude coût – efficacité de l'apport diagnostique du biomarqueur S100 β par rapport à l'examen scanographique (examen de référence) dans la prise en charge des TCM.

-Amélioration du diagnostic et de la prise en charge :

Les impacts sur l'amélioration du diagnostic et la prise en charge médicale du patient devraient être :

- une détection améliorée et précoce des TCM;
- une complémentarité des informations fournies par les données d'imagerie et la biologie pour l'évaluation précise de la sévérité du TCM ;

- une appréciation, par le suivi cinétique du biomarqueur au niveau sanguin, de l'atteinte séquellaire et des conséquences médicosociales qui en découlent.

-Amélioration du système de soin

Les impacts concernant l'amélioration du système de soins devraient être :

- une évaluation de la possibilité de substitution ou de réalisation différée de l'examen scanographique cérébral, en particulier pour des sites hospitaliers ne disposant pas d'un accès immédiat et aisé à la tomodensitométrie
- une optimisation de la prise en charge des TCM, concernant la durée du temps de maintien en secteur hospitalier pour observation (lit porte ou hospitalisation traditionnelle)
- une amélioration de l'évaluation des séquelles des TCM, avec un impact tant social qu'économique.

b-Etude STIC-S100

Concrètement, l'inclusion des patients était réalisée dans sept sites hospitaliers distincts (figure 16). Au total, 459 sujets étaient recrutés. Les critères d'inclusion et d'exclusion figurent dans le tableau VII :

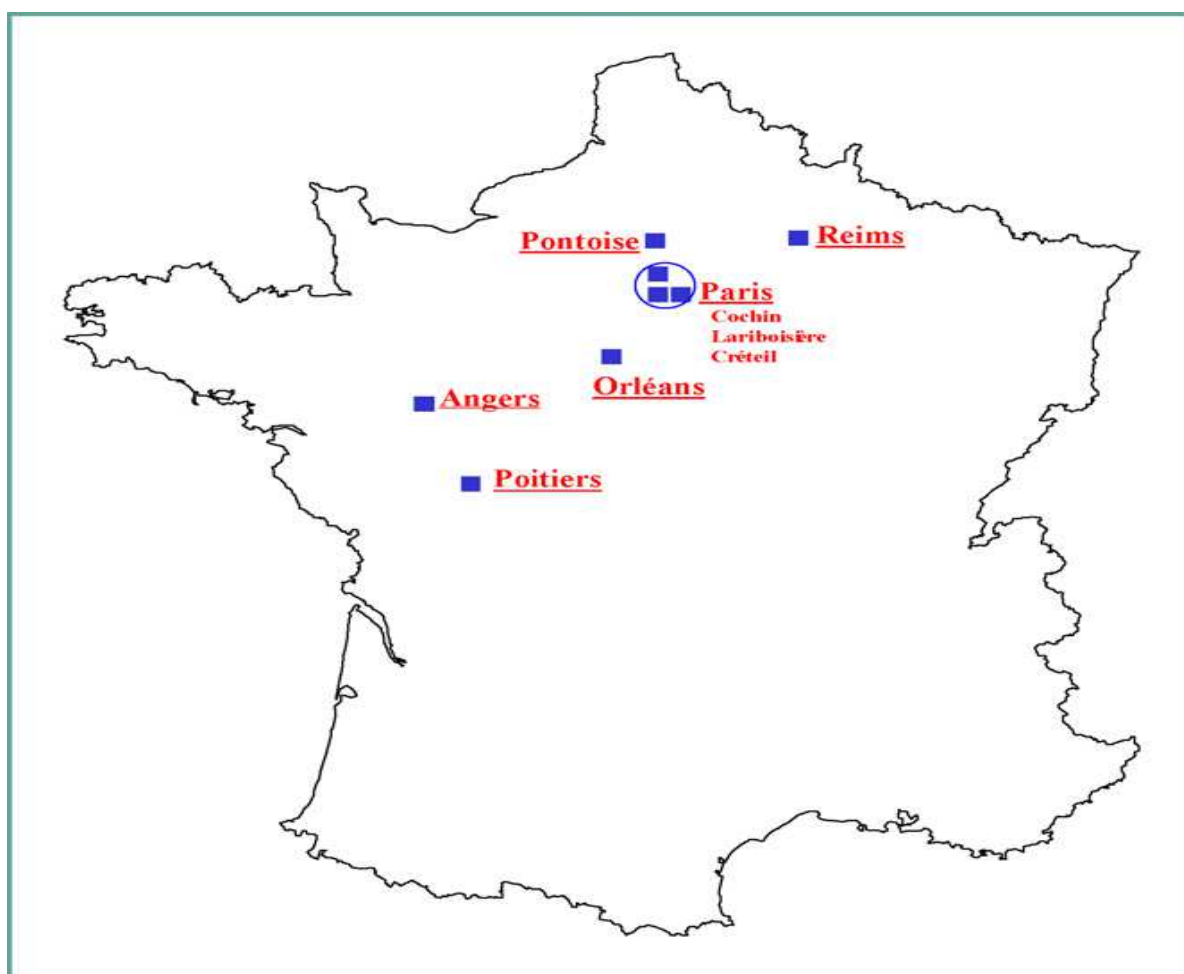


Figure 16: Sites d'inclusion dans l'étude STIC-S100 [51].

Tableau VII : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'étude STIC-S100 [51].

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"> -Patient présentant une suspicion de traumatisme crânien justifiant un scanner cérébral à la consultation initiale -Score de Glasgow à l'admission ≥ 9 -Prise en charge médicale dans un délai inférieur à 3 h par rapport à l'événement traumatique -Réalisation d'un scanner cérébral dans un délai inférieur à 6 h par rapport à la prise en charge médicale -Prescription d'un bilan biologique, (justifiant la première ponction veineuse) -Consentement éclairé du patient 	<ul style="list-style-type: none"> -Âge < 18 ans ou > 80 ans -Score de Glasgow à l'admission < 9 -Accident neurologique sans traumatisme (accident vasculaire cérébral, hémorragie sous-arachnoïdienne. .) -Prise en charge chirurgicale immédiate -Absence de prescription/réalisation de scanner cérébral -Polytraumatisme -Grossesse -Pathologie neurologique aiguë (méningite. . .) ou chronique (encéphalite, toutes pathologies neurodégénératives. . .) -Insuffisance rénale (créatininémie > 130 mol/L) -Mélanome malin -Perte de conscience > à 10 minutes

Le schéma de l'étude consistait à réaliser, chez des patients ayant une suspicion de TC modéré ou mineur, le dosage sanguin de la protéine S100 β à l'arrivée en milieu hospitalier puis à le renouveler après trois heures afin de mettre en évidence une augmentation qui témoignera de la libération de la protéine consécutive au TC.

Les résultats (délai et valeur du pic sanguin, cinétique de décroissance et aire sous la courbe de la cinétique d'évolution le cas échéant) étaient confrontés aux examens d'imagerie habituellement prescrits.

Le scanner cérébral était négatif chez 372 patients (81 %) et positif chez 87 patients (19%). Les patients avec le scanner cérébral positif avaient une concentration plasmatique de protéine S100 β significativement plus élevée que les patients dont le scanner cérébral était normal.

La VPN observée dans cette étude était de 90%-92 % confirmant les données obtenues au préalable.

Ainsi, les résultats préliminaires de l'étude STIC-S100 confortent les données de la littérature et confirment l'utilité du dosage sanguin de la protéine S100 β chez les patients suspectés de traumatisme crânien mineur pris en charge en moins de 3 heures, afin d'exclure des lésions cérébrales si le biomarqueur reste dans les concentrations physiologiques.

2-Maladie d'Alzheimer

2-1 Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie évolutive du cerveau qui se traduit par la perte de mémoire, troubles de la personnalité, dysfonctionnement cognitif global et déficience fonctionnelle [53].

Elle est la démence la plus fréquente chez les personnes âgées, ce qui représente 60%-80 % des cas. En 2003, on estime qu'elle touche plus de 4 millions de citoyens aux USA [54]. La durée de vie des personnes atteintes de la MA est réduit d'environ 50% par rapport autres personnes de même âge.

Dans ce contexte, un certain nombre de protéines ont été proposées comme marqueurs biochimiques périphériques de lésions [55,56].

Parmi ces marqueurs, figure la protéine S100 β comme outil complémentaire dans l'évaluation neuropsychiatrique, la neurone spécifique éolase (NSE) qui est aussi une protéine du tissu cérébral et une enzyme cytoplasmique de la voie glycolytique [57, 58].

2-2 Protéine S100 β et maladie d'Alzheimer

Une étude transversale avec un groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer et un groupe contrôle a été réalisée.

Le groupe patients était composé de trente-six malades atteints de MA et le groupe témoin composé de 66 personnes d'âge supérieur à 60 ans.

Le CDR (Clinical Dementia Rating) est une échelle dans laquelle CDR = 0 indique aucune déficience cognitive, et les autres valeurs de l'échelle indiquent différentes étapes de la démence: CDR = 1 (démence légère), CDR = 2 (démence modérée), et CDR = 3 (démence sévère).

Les résultats de la fonction cognitive sont constatés par le Mini Mental State examination (MMSE) [59-61]. Pour le groupe témoin, le CDR = 0.

Les échantillons de sang ont été recueillis par ponction veineuse dans un tube sans anticoagulant. Le Sérum a été obtenu par centrifugation à 5000 tours pendant 5 min et, peu après, il a été congelé à -70 ° C jusqu'à l'analyse.

Résultats

Une corrélation positive significative entre les scores CDR et les taux sériques de S100 β a été observée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (figure 17).

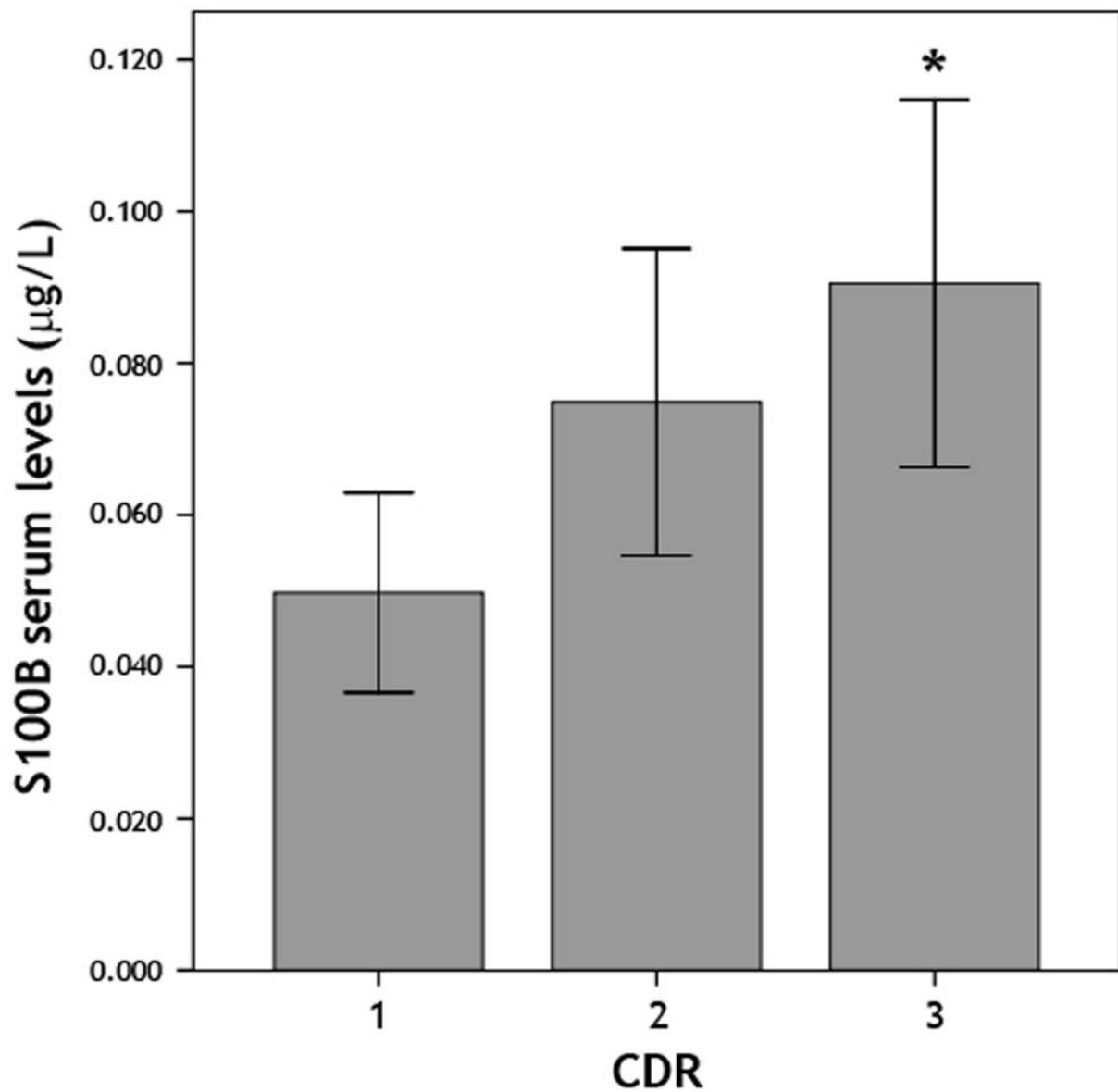


Figure 17 : Les taux sériques de la protéine S100 β selon la gravité de la démence dans la maladie d'Alzheimer (échelle CDR = 1 : légère , CDR= 2 : modérée ,CDR= 3 : sévère) [62].

Il y avait une corrélation négative significative entre les concentrations sériques de la protéine S100 β et la performance cognitive. Cette dernière est exprimée par le score MMSE (figure 18).

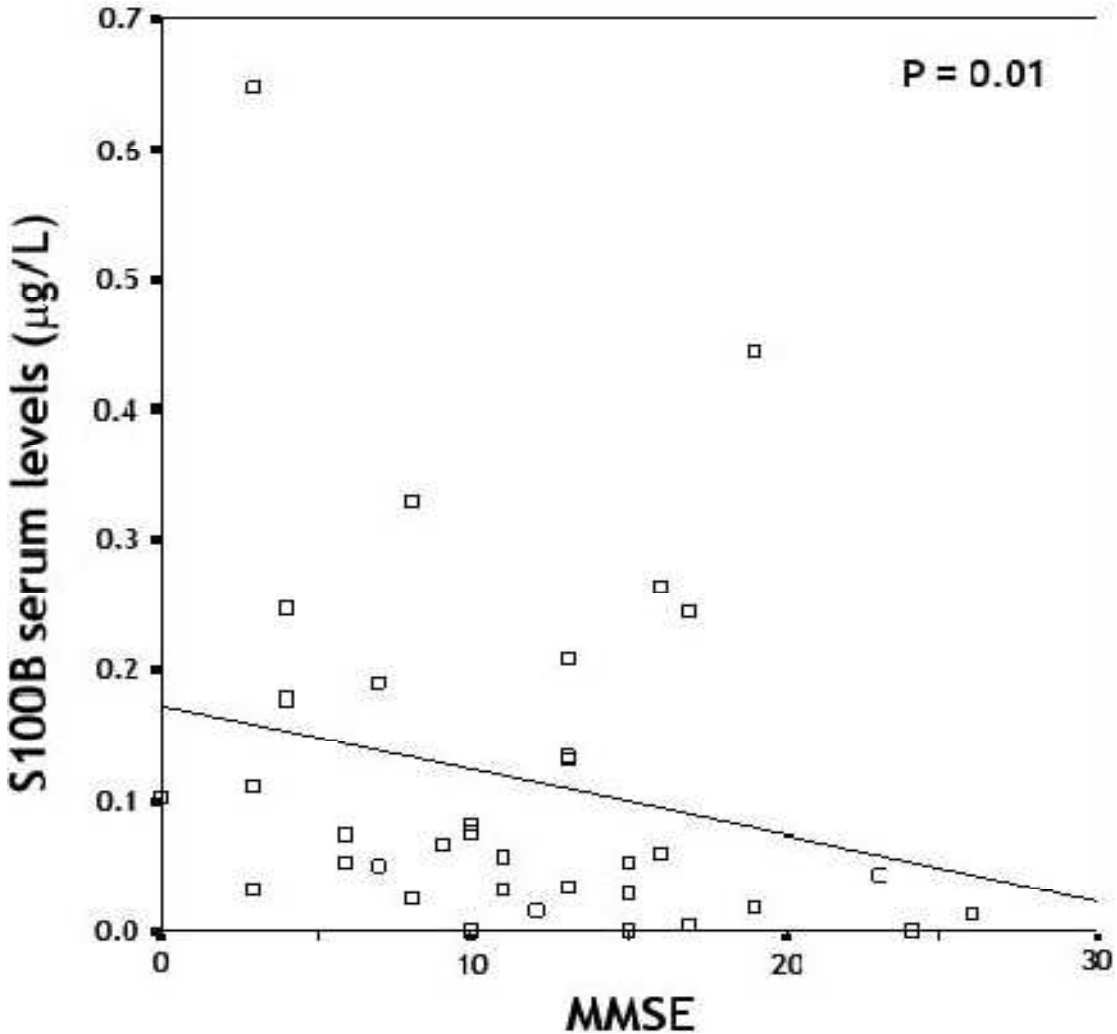


Figure 18 : Corrélation entre les taux sériques de la protéine S100 β et Mini Mental State examination (MMSE) [62].

3-Sclérose en plaque

3-1 Définition

La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des affections inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central (SNC).

Sa prévalence est estimée à 1/1000 et représente la première cause de l'handicap neurologique non traumatique du sujet jeune [63].

La SEP a deux types d'évolution rémittente ou progressive. Elle est plus fréquente dans les pays caucasiens, une prédominance féminine nette est notée avec un ratio de 2 sur 1.

L'âge de début se situe entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas, avec un pic à 30 ans. Le risque génétique est significatif avec également des facteurs environnementaux.

Le diagnostic repose actuellement sur les critères de Mac Donald et la notion de dissémination spatiale et temporelle et de polymorphisme clinique. L'IRM tient une place importante dans cette démarche diagnostique.

La ponction lombaire met en évidence un liquide inflammatoire avec une sécrétion intrathécale d'immunoglobuline. Le traitement est basé essentiellement sur les immunomodulateurs.

3-2 Types de sclérose en plaques

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Il a été proposé de retenir quatre formes [64-69]:

- la forme rémittente (SEP-R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles .
- la forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente; des poussées surajoutées sont possibles.
- la forme progressive primaire (SEP-PP), caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression; des phases de plateau sont admises;
- la forme progressive à rechutes (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

3-3 Sclérose en plaque et protéine S100 β

Il n'a été observé aucune différence significative de la concentration de la protéine S-100 β dans le LCR ou le plasma entre les sujets sains et les malades en phase de rémission de la maladie.

En revanche, lors des phases d'acutisation, on observe une augmentation plasmatique de la protéine S-100 β sur des prélèvements effectués dans les 7 jours suivant le début de l'exacerbation des signes cliniques. Après ce délai, la concentration de la protéine S100 β revient aux valeurs retrouvées chez les sujets sains [70].

La surveillance des concentrations plasmatiques de la protéine S100 β pourrait donc aider à suivre l'activité de la maladie, mais des études complémentaires apparaissent indispensables, notamment pour préciser l'intérêt de dosage de cette protéine par rapport aux signes cliniques annonciateurs d'une nouvelle poussée de la maladie .

4-Ischémie cérébrale

4-1 Définition

L'ischémie Cérébrale est définie comme la réduction du débit sanguin cérébral (DSC) à un seuil critique qui provoque des dommages impliquant l'ensemble du cerveau ou une région sélective.

Il survient fréquemment chez les patients qui ont une variété de conditions cliniques telles que l'arrêt cardiaque, le choc, et l'asphyxie [71].

La réduction du débit est dans la plupart des cas causée par l'occlusion d'une artère cérébrale soit par une embolie soit par les autorités locales thrombotiques [72].

4-2) Relation ischémie cérébrale et protéine S100 β

L'augmentation de la protéine S100 β dans le LCR secondairement aux ischémies aiguës post-infarctus cérébraux est établie [73].

Elle est retardée (2 à 4 jours après l'événement initial), le pic de concentration étant retrouvé en moyenne 3 jours après l'infarctus suivi d'une décroissance sans normalisation après 10 jours environ.

L'augmentation sanguine de la protéine résulte vraisemblablement d'une libération par les cellules gliales nécrosées et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée secondaire à l'œdème ischémique.

La comparaison de la cinétique d'évolution des concentrations plasmatiques de la protéine S100 β avec les données tomодensitométriques des atteintes ischémiques cérébrales a permis de noter les points suivants [74]:

- les patients pour lesquels l'ischémie cérébrale est détectée précocement par le scanner cérébral sont également ceux dont les concentrations maximales de protéine S100 β sont les plus élevées ;

- il existe une corrélation positive entre le volume de la zone cérébrale infarctée appréciée par l'imagerie et la concentration maximale de Protéine S100 β ;

La détermination du taux de protéine S100 β plasmatique peut donc, associée aux données cliniques et neuroradiologiques, permettre d'apprécier l'étendue des dommages cérébraux occasionnés par un accident ischémique aigu et éventuellement la récupération fonctionnelle ultérieure et l'effet de thérapeutiques neuroprotectrices.

5- Maladie de Creutzfeldt-Jakob

5-1 Définition

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie rare neurodégénérative avec troubles de démence rapidement évolutive, ataxie cérébelleuse, myoclonies et changements comportementaux [75]. La MCJ appartient au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës humaines et animales.

Elle se manifeste chez l'homme suite à une contamination par un prion essentiellement présent au niveau du cerveau.

Les caractéristiques de l'agent infectieux (prion) provoquent une révolution en biologie fondamentale [76].

5-2 Types de maladie de Creutzfeldt Jakob

5-2-1 La maladie de Creutzfeld –Jakob sporadique

C'est la plus fréquente, la majorité des patients développant une MCJs à un âge compris entre 50 et 70 ans, mais des cas ont été rapportés chez des sujets plus jeunes ou plus âgés [77].

La phase d'entrée dans la maladie, ainsi que les premiers symptômes sont très variables d'un cas à l'autre.

De façon schématique, les premiers symptômes sont soit des modifications comportementales ou psychiatriques, soit des troubles neurologiques, soit des symptômes peu évocateurs.

Le mode d'entrée est souvent progressif (de quelques semaines à quelques mois), et rarement rapide ou soudain (de quelques heures à quelques jours).

Il faut attendre la phase d'état pour que soient réunis les symptômes classiques de la MCJ. Les signes cliniques les plus couramment rencontrés sont, par ordre de fréquence, une détérioration mentale plus ou moins sévère, des mouvements anormaux (myoclonies), un syndrome cérébelleux, des signes pyramidaux, extrapyramidaux et des signes visuels ou oculomoteurs[78]. .

La phase terminale conduit, en quelques mois, au décès dans un état grabataire et de dépendance

5-2-2 La maladie de creutzfeld –jakob génétique ou familiale (MCJf)

La forme familiale de la MCJ représente plus de 15% des cas [79]. La transmission est faite sur un mode autosomique dominant. Au plan clinique, ces anomalies génétiques sont accompagnées de modifications phénotypiques.

La détection des protéines 14.3.3 dans le LCR s'avère utile dans le cadre de la MCJf [80].

5-2-3 La Maladie de creutzfeld-Jakob par transmission iatrogène(MCJi)

Les cas de MCJi décrits se sont développés suite à différentes procédures : les greffes de cornée, l'implantation intracérébrale d'électrodes contaminées, l'injection d'hormone de croissance naturelle contaminée et les greffes de dure mère.

Ces infections sont le résultat d'une extraordinaire résistance de l'agent infectieux aux techniques conventionnelles d'inactivation et de stérilisation[81]. Le phénotype des MCJi semble assez constant, touchant l'adulte jeune, mais semble cependant influencé par la voie de la contamination: périphérique dans le cas des hormones de croissance et centrale dans le cas des autres contaminations.

5-2-4 La maladie de creutzfeld –jakob : nouveau variant

La nouvelle variante est la forme la plus médiatisée de la MCJ mais cependant la moins courante [82].

5-3 Maladie de Creutzfeld –Jakob et protéine S100 β

L'apport potentiel du dosage plasmatique de la protéine s100 β dans cette maladie a été évalué selon deux critères :

-1^{er} critère : son intérêt en terme de diagnostic différentiel d'autres pathologies neurologiques, et en terme de pronostic .

Ainsi, l'étude de Otto portant sur 224 patients pour lesquels la MCJ était suspectée, a montré des concentration plasmatiques de la protéine S100 β

significativement plus élevés chez les sujets dont le diagnostic de MCJ a finalement été posé .

Dans cette même étude, une corrélation entre la concentration plasmatique et la durée de vie de patients a été observée, suggérant un intérêt pronostique de la protéine dans cette pathologie .

-2^{ème} critère : son intérêt par rapport aux marqueurs biologiques déjà utilisés (protéine 14.3.3 et NSE) dans le LCR.

L'élévation des concentrations de la protéine S100 β dans le LCR chez les sujets atteints de MCJ [83] a été mise en évidence.

En effet, une étude récente portant sur 135 patients dont 76 malades a montré une spécificité de 91 % et une sensibilité de 84 % pour un seuil de concentration de la protéine S100 β de 8 ng/ml.

Ces caractéristiques sont comparables à celles de la NSE mais inférieures en terme de spécificité à celles de la protéine 14.3.3 [84].

6-Hémorragie intracrânienne :

6-1 Définition

Les hémorragies intracrâniennes se résument essentiellement en deux groupes à savoir: les hémorragies intracrâniennes spontanées (hémorragies méningées et hématome intracérébral spontané) et hémorragies intracrâniennes traumatiques.

-L'hémorragie méningée (HM) ou hémorragie sous arachnoïdienne HSA est une entité anatomoclinique, conséquence de la présence de sang dans les espaces sous arachnoïdiens.

sur le plan nosologique, l'HM est une sous classe d'accidents vasculaires cérébraux à côté des accidents ischémiques et des hématomes intraparenchymateux.

C'est le sous groupe le moins représenté en terme d'incidence sur la population générale mais le premier en ce concerne la morbidité dans la population de moins de 50 ans [85,86].

-L'hématome spontané intracérébral (HIS) est par définition la survenue d'une hémorragie dans le parenchyme cérébral en dehors de toute anomalie vasculaire parenchymateuse ou de toute coagulopathie pouvant expliquer le saignement.

Les HIS représentent entre 9% et 14% et leur incidence est plus importante pour la population masculine âgée, ainsi que chez la population de race noire et asiatique [87,88].

-Les traumatismes cranio-encéphaliques (TCE). Environ la moitié de décès de cause traumatique sont dus aux TCE.

Les séquelles sont fréquentes, posant des problèmes de réinsertion socioprofessionnelle et familiale, ils posent un problème socio-économique car touchant les jeunes [89].

6-2 Hémorragie intracrânienne et protéine S100 β

La survenue d'une hémorragie intracérébrale conduit à une élévation significative de la concentration de la protéine S100 β dans le LCR et le plasma. Une relation entre l'évolution clinique des patients à 3 mois et la concentration plasmatique de la protéine S100 β dans les jours ayant suivi l'installation de l'hémorragie cérébrale a également été rapportée : les patients pour qui les concentrations de la protéine S100 β sont les plus élevées ont une évolution défavorable en terme de mortalité ou de séquelles irréversibles.

Pour ces patients de mauvais pronostic, la concentration plasmatique élevée de cette protéine au premier jour est le plus souvent maintenue plusieurs jours après le début de l'hémorragie.

De même, des concentrations systémiques élevées de la protéine S100 β (restant élevées après l'évènement hémorragique initial ou réaugmentant après une normalisation partielle ou totale) (figure 19) témoignent de l'apparition d'un vasospasme cérébral, complication fréquente des hémorragies méningées, et qui donne à ce marqueur une valeur pronostique de l'évolution de l'atteinte cérébrale.

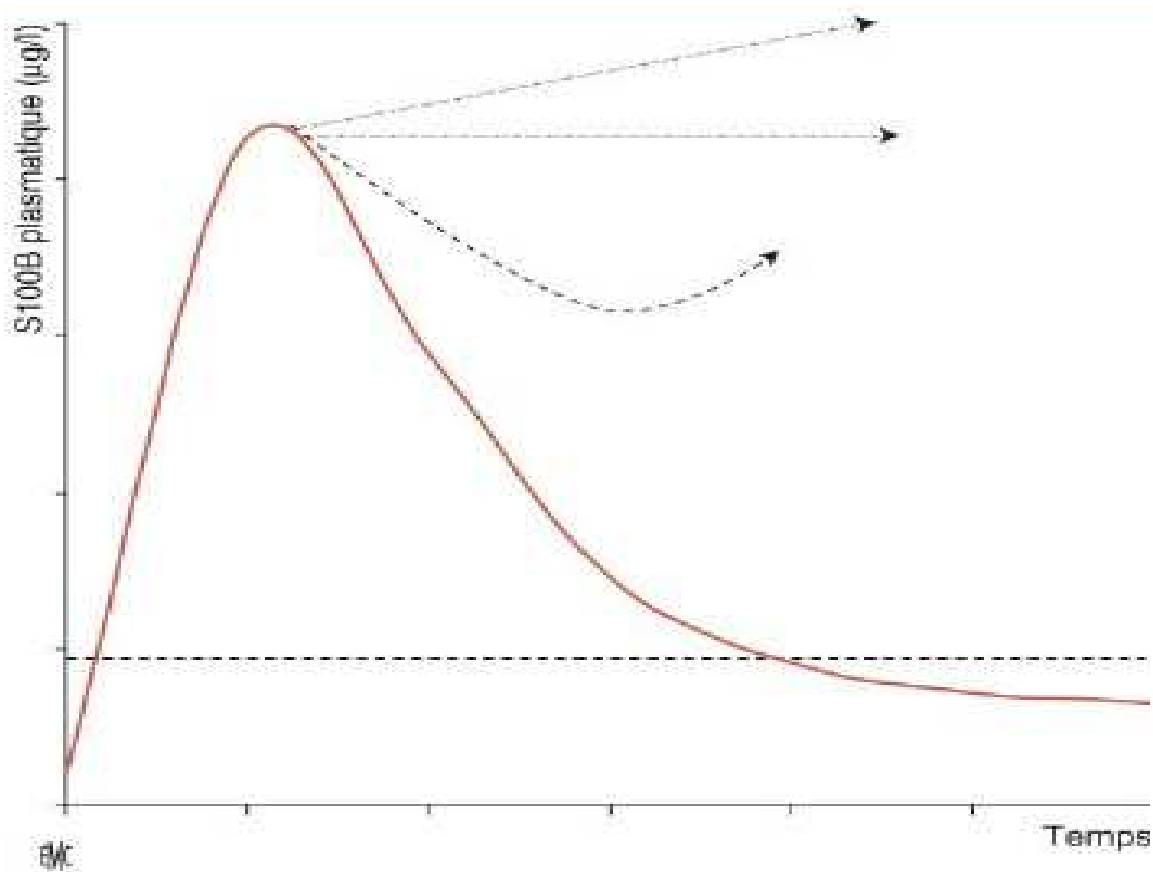


Figure 19 : Évolutions cinétiques possibles de la concentration plasmatique de la protéine S100 β après un évènement lésionnel cérébral aigu (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique) [90].

Les évolutions possibles de la protéine S100 β chez les sujets atteints d'hémorragie intracrânienne sont comme suit: après l'élévation initiale (en général dès les 24 premières heures), une décroissance régulière associée à un retour de la concentration sous la valeur-seuil de pathologie est un signe d'évolution biologique favorable du patient; une réaugmentation secondaire indique l'existence d'un vasospasme cérébral secondaire à l'HIC; une augmentation secondaire persistante est fréquemment associée à une évolution défavorable (décès) du patient, onstituant un outil biologique de suivi de l'évolution de l'HIC.

le dosage régulier de la protéine S100 β a été proposé par la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) pour une aide au suivi d'une hémorragie intracrânienne.

V- Autres pathologies

Le dosage de la protéine S100 β a un intérêt dans d'autres pathologies non neurologiques :

1-Mélanome malin

Une augmentation significative de la concentration intracellulaire de la protéine S100 β dans les lignées cellulaires issues de mélanomes par rapport à celles dérivées de mélanocytes normaux a été montrée [91].

Cette hyperexpression par les mélanocytes tumoraux a été mise à profit pour le diagnostic et l'évolution clinique de la maladie, et pour le suivi de l'efficacité des traitements mis en œuvre.

- **Apport diagnostique.**

La majorité des tumeurs mégalocytaires sont facilement diagnostiquées par les méthodes immunohistochimiques classiques, mais il existe des formes amélanocytes à différencier des carcinomes ou des lymphomes. Dans ces cas, l'utilisation d'un panel d'anticorps monoclonaux (incluant un anti-S100 β) dirigés contre les antigènes épithéliaux, lymphoïdes et mélanocytiques permet de classer la tumeur. Les mélanomes malins atypiques pourront donc être identifiés par leur positivité pour la protéine S100 β et leur négativité vis-à-vis de marqueurs lymphoïdes et épithéliaux.

- **Apport dans l'évolution de la maladie.**

Les concentrations plasmatiques de protéine S100 β sont plus élevées chez les patients atteints de mélanome malin cutané par rapport aux valeurs retrouvées chez les sujets sains et les patients présentant des lésions cutanées bénignes. L'augmentation est significative dans les stades évolutifs du cancer (stade 3 et 4 de la classification TNM des mélanomes). Les rémissions partielles

sous traitement s'accompagnent d'une simple diminution des concentrations sans normalisation, alors que les rémissions complètes normalisent le taux plasmatique. Par ailleurs, le suivi des patients à haut risque de récurrences (tumeurs multiples, atteinte ganglionnaire, etc.) a permis de montrer une corrélation entre le délai de survenue des rechutes et la concentration de la protéine

L'association du dosage de protéine S100 β à la scintigraphie au ^{99m}Tc Sestamibi, qui détecte les tumeurs cutanées primitives et leurs métastases ganglionnaires, pourrait permettre de mieux préciser l'évolutivité de la maladie et ainsi d'assurer un meilleur suivi du patient.

Donc les résultats conjoints de ces deux examens pourraient permettre de [92] :

- sélectionner des patients cliniquement normaux qui bénéficient d'une surveillance plus rapprochée, voire d'une exploration scintigraphique de l'aire ganglionnaire de drainage de la tumeur primitive ;
- conclure à une rémission si la scintigraphie et le dosage systémique de la protéine S100 β sont normaux ;
- suspecter une chimiorésistance si l'exploration scintigraphique est négative alors que le dosage plasmatique de la protéine S100 β est élevé.

-Au total, la détermination de la concentration plasmatique de la protéine S100 β au cours des mélanomes malins peut donc renseigner sur le degré de l'atteinte clinique, des réponses favorables ou non des traitements instaurés et du caractère évolutif de la pathologie. En outre, la mise en évidence de valeurs pathologiques, initiales ou subites au cours de l'évolution, pourrait être un argument pour la mise en route de thérapeutiques adjuvantes lourdes (interféron- α , interleukine 2) en révélant ou confirmant un pronostic sombre.

2- Trisomie 21

Rappelons que le gène de la protéine S100β est localisé sur le bras long du chromosome 21. De ce fait, chez les fœtus atteints de trisomie 21, il y a une augmentation du niveau d'expression de la protéine S100β par rapport au fœtus non trisomique.

En effet, l'utilité de la mesure de cette protéine, dans le liquide amniotique prénatal, dans le diagnostic de la trisomie 21 a été établie.

Une étude réalisée par Adriano et Al a consisté à mesurer les concentrations de S100β dans les échantillons de liquide amniotique recueillis à partir de 50 grossesses normales et 96 grossesses trisomiques, puis les prélèvements ont été conservés à -70,8 °C jusqu'à analyse, les auteurs ont conclu que les grossesses trisomiques présentent des niveaux plus élevés de cette protéine (M=1,16 ; QI=0,83/1,73) que les grossesses normales (M=0,51 ; QI=0,38/0,83) [93] (Figure 20).

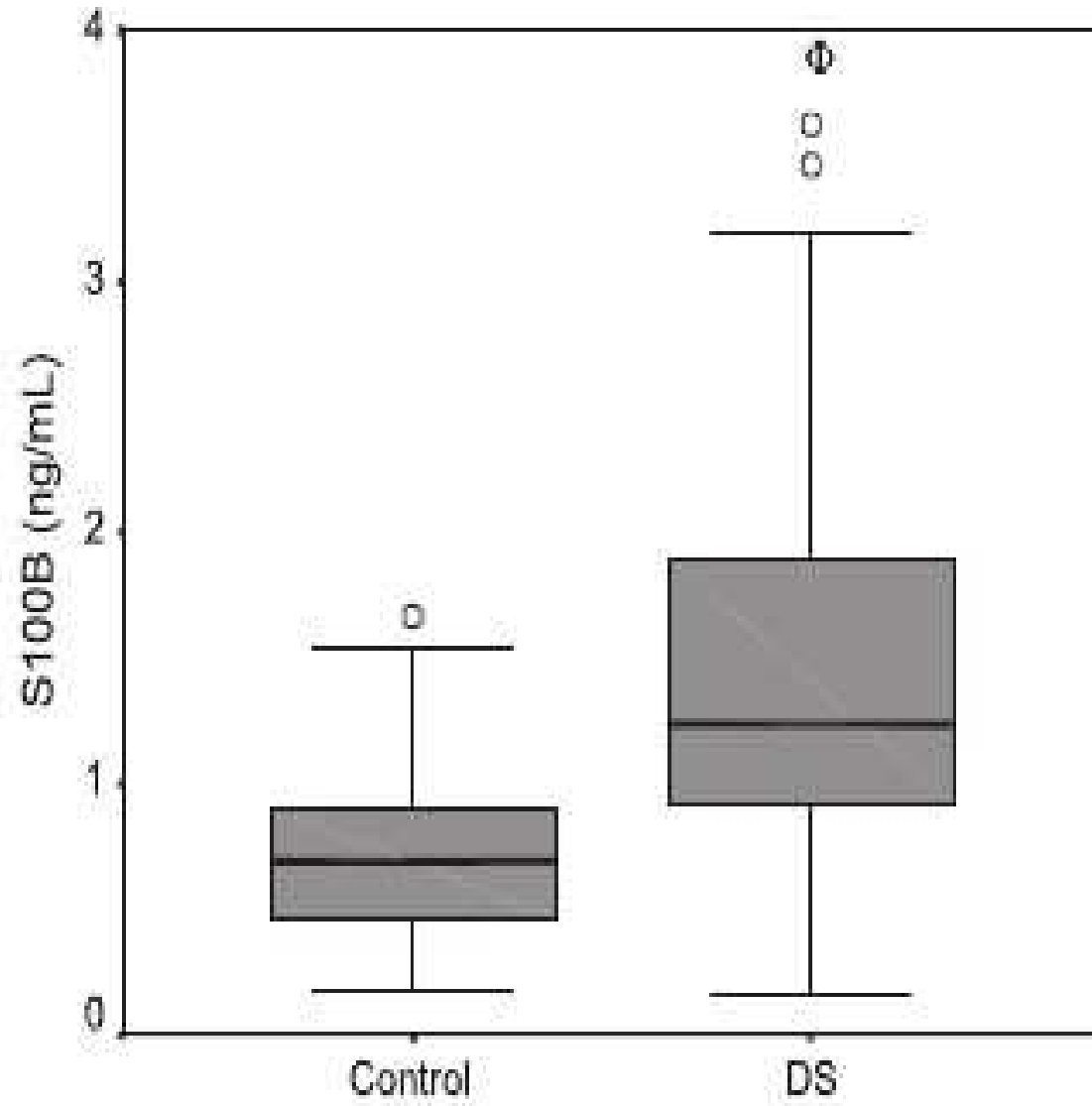


Figure 20 : Taux de la protéine S100 β dans le liquide amniotique chez les fœtus contrôle et les fœtus trisomiques [93].

CONCLUSION

L'expression de la protéine S-100 β par les cellules gliales et les cellules de la gaine de Schwann peut être mise à profit pour la détection de lésions du tissu nerveux, au cours de pathologies neurologiques (maladie d'Alzheimer...) ou d'accidents lésionnels d'origine traumatique ou vasculaire.

La concentration de ce biomarqueur est élevée lors de ces atteintes neurologiques ce qui est montré par plusieurs études ayant révélé l'apport du dosage précoce de cette protéine.

Sa libération dans le LCR ou la circulation systémique peut faire de cette molécule un marqueur biologique pertinent de souffrance cérébrale.

Il est probable que son intérêt soit favorisé par la mise à disposition auprès des biologistes de méthodes de détection et/ou de dosage rapides et fiables, ainsi que par la mise en œuvre d'études cliniques plus larges qui préciseront l'importance diagnostique et/ou pronostique de cette protéine qui constitue une nouvelle alternative grâce à ses avantages multiples.

Résumé

Titre: Protéine S100 β et intérêt dans les pathologies neurologiques

Auteur: Itto Amasdl

Directeur de thèse: Saida Tellal

Mots clés: protéine S100 β - protéines S100 -pathologies neurologiques -traumatisme crânien-maladie d'Alzheimer. .

La protéine S100 β est une protéine synthétisée physiologiquement par les cellules gliales et les cellules de la gaine de Schwann, elle appartient à la grande famille des protéines S100 de fixation du calcium intracytosolique. Cette protéine est multifonctionnelle puisqu'elle exerce à la fois des fonctions extracellulaires et intracellulaires.

Sa libération dans le LCR ou dans la circulation systémique a fait d'elle un marqueur biologique pertinent de souffrance cérébrale.

L'apport du dosage de la protéine S100 β a été établi suite à des études qui ont montré son intérêt dans plusieurs affections neurologiques à savoir: la maladie de Creutzfeld-Jakob, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque d'une part, et d'autre part les pathologies de souffrance cérébrale d'origine traumatique ou vasculaire : traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne et ischémie cérébrale .

La protéine s100 β répond à plusieurs critères indispensables pour son utilisation en pratique clinique à savoir : sensibilité, sélectivité, temps d'analyse et automatisation du dosage adaptés à l'urgence. Il apparaît donc très clairement que la future détermination de la concentration de la protéine S100 β , permettra de compléter les examens d'imagerie d'une part et d'autre part d'éviter les scanners et les hospitalisations non nécessaires afin d'optimiser la prise en charge au sein des services des urgences.

Summary

Title: S100 β protein and interest in neurological pathologies

Auteur: Amasdl Itto

Thesis director: Saida Tellal

Key-words : S100 β protein- S100 protein - neurological pathologies- head injury- disease Alzheimer .

The S100 β protein beta is a protein synthesized physiologically by glial cells and the sheath cells Schwann , it belongs to the large family of S100 binding proteins intracytosolique calcium. This protein is multifunctional as it exerts both extracellular and intracellular functions.

Its release in the cerebrospinal fluid or in the systemic circulation made this protein a relevant biomarker of brain damage.

The contribution of assay S100 β protein was prepared in response to studies that have shown interest in this protein in several neurological disorders including: Creutzfeld-Jakob, Alzheimer's disease, multiple plate on the one hand, and on the other hand Pathologies of brain traumatic or vascular pain: head trauma, intracranial hemorrhage and cerebral ischemia.

It answer for a many criteria necessary for its use in clinical practice for exemple : sensitivity, selectivity, analysis time and automated assay suitable for emergency .

So it is very clear that the future determination of the concentration of protein S-100 β , could in future to complement imaging studies on the one hand, and the other hand prevent unnecessary hospitalizations and scanners to optimize care in the emergency services.

ملخص

العنوان: البروتين S100 β وفائدته في الأمراض العصبية

الكاتب: أمسدل إيطو

الأستاذ المؤطر: سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: البروتين S100 β -البروتين S100-الأمراض العصبية-صدمة الرأس-مرض الزهايمر

البروتين S100 β بروتين يفرز من الناحية الفيزيولوجية من طرف الخلايا الدبقية وخلايا شوان غمد، فهو ينتمي إلى العائلة الكبيرة للبروتينات التي تعمل على تثبيت الكالسيوم الذي يوجد داخل العصارة الخلوية . هذا البروتين متعدد الوظائف حيث يمارس وظائف داخل وخارج الخلية .

كذا صدوره من السائل النخاعي أو من جهاز الدورة الدموية يجعل من البروتين S100 β مؤشر بيولوجي جد هام فيما يخص التلف الدماغى.

وقد بينت مساهمة فحص S100 β من خلال دراسات برهنت على فائدة هذا البروتين في الاضطرابات العصبية بما في ذلك كروتزفيلد جاكوب، مرض الزهايمر، التصلب المتعدد من جهة ومن جهة أخرى أمراض التلف الدماغى الناجم عن الصدمة او الأوعية الدموية : الصدمة الرأسية، نزيف داخل الجمجمة ونقص التروية الدماغية.

تجتمع في البروتين S100 β عدة معايير لاستخدامه في الممارسة السريرية ونذكر منها: الحساسية، الانتقائية،

وقت التحليل، التشغيل الآلي المناسب أثناء الطوارئ

ولذلك، من الواضح أن تحديد تركيز البروتين S100 β في المستقبل يمكن من استكمال اختبارات التصوير ومن

تجنب الإستشفاءات والمساحات الضوئية غير الضرورية لتحسين الرعاية في خدمات الطوارئ.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system.

Biochem Biophys Res Comm 1965 ; 19 : 739-44

2 -Donato R.. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. Microsc

Res Tech 2003 60:540-551.

3-Ravasi, T.K. Hsu, J. Goyette, K. Schroder, Z. Yang, F. Rahimi, L. P.

Miranda, P. F. Alewood, D. A. Hume, and C. Geczy. 2004. Probing the S100 protein family through genomic and functional analysis. Genomics 84:10-22.

4-Engelkamp, D., B. W. Schafer, M. G. Mattei, P. Erne, and C. W.

Heizmann. 1993. Six S100 genes are clustered on human chromosome 1q21: identification of two genes coding for the two previously unreported calcium-binding proteins S100D and S100E. Proc Natl Acad Sci U S A 90:6547-6551.

5-Ridinger, K. E. C. Ilg, F. K. Niggli, C. W. Heizmann, and B. W. Schafer.

1998. Clustered organization of S100 genes in human and mouse. Biochim Biophys Acta 1448:254-263.

6-Marenholz I, Heinzman CW,Fritz G. S100 protein in mouse and man:

from evolution to function and pathology. Biochem Biophys Res Commun 2004; 322: 1111-1122

7- Michetti F, Gazzolo D. S100 β protein in biological fluids: a tool

for perinatal medicine. Clin Chem 2002; 48: 2097-2104

8-Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins.

Microsc Res Tech 2003; 60: 540-551

9-Schafer, B. W. and Heizmann, C. W The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. Trends Biochem Sci (1996). **21**, 134-40

10-Kiewitz, R., Lyons, G. E., Schafer, B. W. and Heizmann, C. W. (). Transcriptional regulation of S100A1 and expression during mouse heart development. Biochim Biophys Acta, 2000 207-19.

11-Donato, R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol 200133:637-668.

12-Heizmann, C. W., G. Fritz, and B. W. Schafer. S100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci . 2002 7:d1356-1368.

13-Strynadka, N. C. and James, M. N. (). Crystal structures of the helix-loop-helix calcium-binding proteins. Annu Rev Biochem 1989 58, 951-98.

14-Donato, R. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. Biochim Biophys Acta . 1999 1450:191-231.

15- Heizmann, C. W. The multifunctional S100 protein family. Methods Mol Biol 2002 172:69-80.

16-Zwadlo, G., J. Bruggen, G. Gerhards, R. Schlegel, and C. Sorg. 1988. Two calcium-binding proteins associated with specific stages of myeloid cell differentiation are expressed by subsets of macrophages in inflammatory tissues. Clin Exp Immunol 72:510-515.

17-Lagasse, E., and R. G. Clerc. Cloning and expression of two human genes encoding calcium-binding proteins that are regulated during myeloid differentiation. Mol Cell Biol 1988. 8:2402-2410.

18-Murao, S., F. R. Collart, and E. Huberman. A protein containing the cystic fibrosis antigen is an inhibitor of protein kinases.J Biol Chem . 1989 264:8356-8360.

19-Tugizov, S., J. Berline, R. Herrera, M. E. Penaranda, M. Nakagawa, and J. Palefsky. 2005. Inhibition of human papillomavirus type 16 E7 phosphorylation by the S100 MRP-8/14 protein complex. J Virol 79:1099-1112.

20-Klempt, M., H. Melkonyan, W. Nacken, D. Wiesmann, U. Holtkemper, and C. Sorg. 1997. The heterodimer of the Ca²⁺-binding proteins MRP8 and MRP14 binds to arachidonic acid. FEBS Lett 408:81-84.

21.-Doussiere, J., F. Bouzidi, and P. V. Vignais. A phenylarsine oxide-binding protein of neutrophil cytosol, which belongs to the S100 family, potentiates NADPH oxidase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001. 285:1317-1320.

22-Clark, B. R., S. E. Kelly, and S. Fleming. Calgranulin expression and association with the keratinocyte cytoskeleton. *J Pathol* 1990 160:25-30.

23.-Lorenz, E., M. S. Muhlebach, P. A. Tessier, N. E. Alexis, R. Duncan Hite, M. C. Seeds, D. B. Peden, and W. Meredith. 2008. Different expression ratio of S100A8/A9 and S100A12 in acute and chronic lung diseases. *Respir Med* 102:567-573.

24.-Kane, D., J. Roth, M. Frosch, T. Vogl, B. Bresnihan, and O. FitzGerald. 2003. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 48:1676-1685.

25-Tirkos, S., S. Newbigging, V. Nguyen, M. Keet, C. Ackerley, G. Kent, and R. F. Rozmahel. 2006. Expression of S100A8 correlates with inflammatory lung disease in congenic mice deficient of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Respir Res* 7:51.

26-Foell, D., D. Kane, B. Bresnihan, T. Vogl, W. Nacken, C. Sorg, O. Fitzgerald, and J. Roth. 2003. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 42:1383-1389.

27. Benoit, S., A. Toksoy, M. Ahlmann, M. Schmidt, C. Sunderkotter, D. Foell, M. Pasparakis, J. Roth, and M. Goebeler. 2006. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 155:62-66.

28. Schmidt, A.M. and Stern, D.M. Receptor for age (RAGE) is a gene within the major histocompatibility class III region: implications for host response mechanisms in homeostasis and chronic disease. *Front Biosci*, 2001,D1151-1160.

29. R. Donato*,1, B.R. Cannon2, G. Sorci1, F. Riuzzi1, K. Hsu3, D.J. Weber2, and C.L. Geczy3 Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Perugia, Via del Giochetto, 06122 Perugia, Italy *Curr Mol Med*. 2013 January ; 13(1): 24–57.

30. Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. Trends Biochem Sci 1988;13:437–43.

31. Kimura S, Kato K, Semba R, Isobe T. Regional distribution of S-100a0 ($\alpha\alpha$), S-100a ($\alpha\beta$) and S-100b ($\beta\beta$) in the bovine central nervous tissue determined with a sensitive enzyme immunoassay system. *Neurochem Int* 1984;6:513–8.

32.Ghandour MS, Langley OK, Labourdette G, Vincendon G, Gombos G. Specific and artefactual cellular localization of S-100 protein: an astrocyte marker in rat cerebellum. *Dev Neurosci* 1981;4: 66–78.

33.Kimura S, Kato K, Semba R, Isobe T. Regional distribution of S-100a0 ($\alpha\alpha$), S-100a ($\alpha\beta$) and S-100b ($\beta\beta$) in the bovine central nervous tissue determined with a sensitive enzyme immunoassay system. *Neurochem Int* 1984;6:513–8.

34.Branden, C. and Tooze, J. Introduction to Protein Structure. Garland Publishing, Inc., 1991 New York.

35.Semba R, Kato K, Isobe T, Kashiwamata S. Purification of S-100a0protein from rat kidney. *Brain Res* 1987;401:9–13.

36.Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b concentration in healthy adults is age and sex independent. *Clin chem* 1998;44:1056–8.

37.Landry CF, Ivy GO, Dunn RJ, Marks A, Brown IR. Expression of the gene encoding the beta-subunit of S-100 protein in the developing rat brain analysed by in situ hybridization. *Mol Brain Res* 1989;6:251–62

38.Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S. S-100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thor Surg* 1999;68:2202–8

. 39 . Donato R, Isobe T, Okuyama T. S-100 proteins and microtubules :

Analysα is of the effects of rat brain S-100 (S-100b) and of S-100a0, S- 100a and S-100b on microtubule assembly-disassembly. *FEBS Lett* 1985 ; 186 : 65-9

40. Rustandi RR, Drohat AC, Baldisseri DM, Wilder PT, Weber DJ. The Ca (2+) - dependent interaction of S100B (beta beta) with a peptide derived from p53. *Biochemistry* 1998;37:1951–60

41. Kligman D, Marshak DR. Isolation and characterisation of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:437–43

42. Beaudoux JL, Léger P, Dequen L, Grandbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of s-100_ protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000;46:989—90.

43. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S100 β concentration in healthy adults is age and sex independant. *Clin Chem* 1998;44:1056—8.

44. Ben abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudoux JL. Reference values for serum S100 β protein depend on the race of individuals. *Clin Chem* 2003;49:836—7

pectives. Paris: Lavoisier édition; 2008. p. 381–404

45. LA biochimie médicale marqueurs actuels et perspectives 2^{ème} édition , Sapin et al, 2011)

46. Guide des analyses spécialisés 5^{ème} édition 2007 Pasteur Cerba Laboroerg

47. Pfeifer KJ, Romner B. S100B : premier marqueur biologique pour le diagnostic du traumatisme crânien mineur ou modéré PUPH, service de biochimie, groupe hospitalier Charles-Foix—Jean-Rostand, 7, avenue de la République, 94200 Ivry-sur-Seine, France 2009 64:237-242.

48. J.-L. Beaudoux PUPH, service de biochimie, groupe hospitalier Charles-Foix—Jean-Rostand, S100 β protein: A novel biomarker for the diagnosis of head injury 7, avenue de la République, 94200 Ivry-sur-Seine, France Rec, u le 16 octobre 2008 ; accepté le 2 mars 2009

49. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ et al. Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock. 2006;25:446-53.

50. 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. 2010 Jul-Aug;25(4):228-40.

51. Beaudoux JL. S100B protein: a novel biomarker for the diagnosis of head injury. Ann Pharm Fr. 2009 May;67(3):187-94.

52.Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack

T, Kanz KG, et al. Serum S100 β concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006;25:446—53.

53.Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R: Staging the severity of dementia: comparison of clinical (CDR, DSM-III-R), functional (ADL, IADL) and cognitive (MMSE) scales. *Acta Neurol Scand* 1994, 90:293-298.

54.Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA: Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003, 60:1119-1122

55.Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, Souza DO, Portela LV, Gentil V: Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007, 61:142-144.

56.Oses JP, Leke R, Portela LV, Lara DR, Schmidt AP, Casali EA, Wofchuk S, Souza DO, Sarkis JJ: Biochemical brain markers and purinergic parameters in rat CSF after seizure induced by pentylenetetrazol. *Brain Res Bull* 2004, 64:237-242.

57.Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M: Release of glial fibrillary acidicprotein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2006, 13:1118-1123.

58.Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR: S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005, 11:39-43.

59.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12:189-198.

60. Chaves ML, Izquierdo I: Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand* 1992, 85:378-382.

61.Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, Kaye J: Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for The Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007, 21:210-217

62.Márcia L Chaves^{1*}, Ana L Camozzato¹, Eduardo D Ferreira¹, Isabel Piazenski¹, Renata Kochhann¹, Oscar Dall'Igna², Guilherme S Mazzini², Diogo O Souza², Luis V Portela²;Serum levels of S100 β and NSE proteins in Alzheimer's disease patientsChaves et al. *Journal of Neuroinflammation* 2010, 7:6

63.Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.

64.Gayou A, Brochet B, Dousset V. Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;**63**:396–398.

65. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressiverelapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;**122**:1941–1950.

66. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;**46**:907–911.

67. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;**112**:133–146.

68. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;**120**:1085–1096

69. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998;**18**:301–307.

70. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;**28**:1956–60.

71.(1) Harukuni, I., and Bhardwaj, A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol. Clin.* 2006 24, 1–21.

72.Dirnagl, U., Iadecola, C., and Moskowitz, M. A. (1999)

Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22, 391–397.

73.Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22:1254–8.

74.Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein : serum marker of focal brain damage after ischemicterritorial MCA infarction. *Stroke* 1997;28:1961–5.

75.Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL, Geschwind MD. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66: 286-7

76.Yam P. *The pathological protein Copernicus books. An inprint of Springer-Verlag, 2003.*

77.PUOTI G., GIACCONEG., ROSSI G., CANCIANI B., BUGIANI O., TAGLIAVINI F.(1999).Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrPsc in the same brain. *Neurology* **53**: 2173-2176.

78.PARCHI P., CASTELLANI R., CAPELLARI S., GHETTI B., YOUNG K., CHEN SG., FARLOW M., DICKSON DW., SIMA AA., TROJANOWSKI JQ., PETERSEN RB., GAMBETTI P. (1996).Molecular

basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* **39**: 767-778.

79. PEOC'H K., LAPLANCHE JL.(1999). Génétique des encéphalopathies spongiformes subaiguës humaines. *La revue du Practicien.* **49** : 954-958.

80. ROSENMAN H., MEINER Z., KAHANA E., HALIMI M., LENETSKY E., ABRAMSKY O., GABIZON R. (1997). Detection of 14.3.3 protein in the CSF of genetic Creutzfeldt-Jakob disease

81. BILLETTE DE VILLEMEUR T. (1995). Forme juvénile de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, aspects cliniques et neuropathologiques. *Path. Biol.* **43**(2) : 91-96.

82. ZEIDLER M., STEWART GE., BARRACLOUGH CR., BATEMAN DE., BATES D., BURN DJ., COLCHESTER AC., DURWARD W., FLETCHER NA., HAWKINS SA., MACKENZIE JM., WILL RG. (1997). New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *The Lancet.* **350**: 903-907

83. Otto M, Wiltfang J, Schultz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum : prospective case-control study. *BMJ* 1998;316: 577-82.

84. Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Geffeler O, Poser S, Kretzschmar HA, Mader M, Weber T. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeld-Jakob disease. *J Neurol* 1997;244:566–70

85. Miller GM, Black VD, Lubchenco LO: Intracerebral hemorrhage in a term newborn with hyperviscosity. *Am J Dis Child* 1981; 135:377-8.

86. Visser DY , Jansen NJ , IJland MM , de Koning TJ , van Hasselt PM
Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a intensive care registry. *Intensive Care Med.* 2011 juin; 37 (6) :1014-20. Epub 2011 Mar 11.

87, Pereira RR , Cornelissen EA Incidence of late vitamin K deficiency
bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008 Feb; 167 (2) :165-9. Epub mars 2007 1

88 Fenichel GM, Webster DL, Wang WKT: Intracranial hemorrhage in the term newborn. *Arch Neural* 1984; 41:30-4.

89. Lacey DJ, Terplan K: Intraventricular hemorrhage in full-term neonates. *Develop Med Child Neural* 1982; 24: 332-7. 101

90.J.-L. Beaudeau, T. Ouahabi Protéine S100 β , biomarqueur de lésions cérébrales et du mélanome malin *Immunoanal Biol Spec* 2002;17:280–6.

91.Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Shinosuto Y, Ishihara K. Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in malignant melanoma and pigmented naevus, and its diagnostic application. *Cancer* 1982;50:912–8.

92.Augusseau-Caillet A, Soler C, Teyssier F, Perrot JL, Tiffet O, Cambazard F, Cuilleret J, Dumollard JM. Interest of PS100 assay when (99m)Tc sestamibi scintigraphy failed to identify lymph node metastases of melanoma. *Eur J Dermatol* 2001;11:432

93 . Adriano B.L. Torta, Luis V. Portelaa, Maria da Purificac_a~o Tavaresb, Carlos A. Gonc_alvesa, Cristina Nettoa, Roberto Giuglianic, Diogo O. Souzaa,* Specificity and sensitivity of S100B levels in amniotic fluid for Down syndrome diagnosis, received 30 March 2004; accepted 28 June 2004

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 12

سنة : 2014

البروتينين $S100\beta$ وفائدته في الأمراض العصبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة : أمسحل إيحون

المزودة في: 02 يناير 1988 بخنيفرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البروتينين $S100\beta$ - البروتينين $S100$ - الأمراض العصبية - الصدمة الرأسية -
مرض الزهايمر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في علم الأعصاب

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة