

# BIOMARQUEURS PLASMATIQUES DANS LE TRAUMATISME CRÂNIEN : ÉTAT DES LIEUX

DEVET B (1), BECK F (1, 2), TRAN G (1, 3), BONHOMME V (1, 2, 4)

**RÉSUMÉ :** Le traumatisme crânien (TC) est une pathologie courante et une cause majeure de mortalité ou d'invalidité dans le monde, tant chez les civils que chez les militaires. Le TC ne constitue pas une entité pathologique à part entière, mais plutôt un ensemble de lésions hétérogènes dont les mécanismes et les expressions cliniques sont divers et variés. Par conséquent, aucune prise en charge universelle ne peut être établie et les traitements médicaux doivent être adaptés et ajustés à l'individu. Si, actuellement, l'identification et le pronostic des TC reposent essentiellement sur l'examen clinique neurologique et la tomodensitométrie, des biomarqueurs spécifiques pourraient représenter une aide précieuse dans ce défi diagnostique et thérapeutique. L'implication potentielle de ces marqueurs est vaste, avec un rôle à jouer, entre autres, dans la détection de la présence d'un TC insoupçonné, le suivi de la sévérité du traumatisme, le pronostic de morbi-mortalité à court, moyen et long termes, et la prédiction de la gravité et de l'étendue des séquelles. Ce sujet a suscité un intérêt large et croissant au cours de la dernière décennie, et la littérature actuelle est abondante. Cette brève revue narrative résume les dernières avancées dans le domaine des biomarqueurs plasmatiques lors d'un TC.

**MOTS-CLÉS :** *Traumatisme crânien - Biomarqueurs plasmatiques*

## PLASMA BIOMARKERS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY : CURRENT STATUS

**SUMMARY :** Traumatic Brain Injury (TBI) is a common trauma and a worldwide major cause of mortality or disability in both civilian and military populations. TBI is not a pathological entity in its own, but rather a pattern of heterogeneous traumas with diverse and varied mechanisms and clinical expressions. Therefore, no universal medical response can be settled to it. Instead, medical management must be tailored to each individual's specific needs. If the current identification and prognosis of TBI is basically based on neurological examination and computerized tomography, specific biomarkers could represent a valuable aid in this diagnostic and therapeutic challenge. The potential implications of these markers are broad, encompassing among others the detection of unsuspected TBI, the monitoring of trauma severity, short-, intermediate- and long-term prognosis and apprehension of the extent of the sequelae. This topic has received broad and growing interest over the past decade, and the current literature is extensive. This short narrative review summarizes the latest advances in the field of plasma biomarkers in TBI patients.

**KEYWORDS :** *Traumatic brain Injury - Plasma biomarkers*

## LE TRAUMATISME CRÂNIEN

Le traumatisme crânien (TC) est le résultat d'une force mécanique externe appliquée à la boîte crânienne, provoquant une perturbation des fonctions cérébrales (1). Ce type de traumatisme représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, étant une cause fréquente de mortalité et de morbidité. Ces blessures sont souvent accompagnées d'une incapacité à long terme, engendrant des coûts significatifs pour les systèmes de soins de santé. Les conséquences de ces TC se manifestent souvent par des séquelles plus ou moins

graves, ainsi que par des douleurs chroniques, parfois invalidantes. De plus, des syndromes de stress post-traumatique sévères peuvent également survenir, compliquant une morbidité déjà importante. Les causes de TC sont multiples, impliquant des mécanismes lésionnels et des cinétiques variés (coup direct, décélération, blast, ...). En outre, les populations touchées sont hétérogènes, même si certains groupes tels que les militaires et les pratiquants de sports de contact sont indéniablement plus exposés aux TC, parfois même de manière répétée.

Le TC est un processus dynamique, généralement divisé en deux phases distinctes (2). La phase primaire est la conséquence immédiate des forces physiques appliquées au cerveau, provoquant des dommages directs aux parois cellulaires des neurones et des axones, aux cellules gliales, ainsi qu'aux vaisseaux sanguins. Ces lésions directes peuvent entraîner la formation de zones de pénombre, désignant des tissus cérébraux en détresse dont les dommages peuvent être potentiellement réversibles de manière spontanée ou par des interventions médicales (comme le traitement de soutien des fonctions cérébrales ou la chirurgie), ou conduire à une mort neuronale définitive dans certaines régions touchées. La phase secon-

(1) Département d'Anesthésie et Réanimation, CHU Liège, Belgique.

(2) Anesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, ULIège, Belgique.

(3) Inflammation and Enhanced Rehabilitation Laboratory (Régional Anesthesia and Analgesia), GIGA-I3 Thematic Unit, GIGA-Research, ULIège, Belgique.

(4) Faculté de Médecine, ULIège, Belgique.

daire est caractérisée par la tentative de l'organisme de limiter les dommages et de rétablir une fonction physiologique normale. Cependant, cette seconde phase, bien qu'elle vise à maintenir l'homéostasie cérébrale, peut conduire à des lésions supplémentaires dues à des phénomènes inflammatoires et excitotoxiques (3). Ces deux phases intriquées peuvent être aggravées par ce que l'on nomme les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), fréquentes chez ces patients critiques (hypotension, hypoxémie, ...). Enfin, le remodelage des constituants des tissus tels que les axones ou les vaisseaux peut, lui aussi, être responsable de séquelles (4).

Chacun de ces processus a sa propre temporalité et cette pathogénie dynamique doit être prise en compte dans notre approche de la compréhension des TC. La gravité du traumatisme crânien est décrite, encore à l'heure actuelle, par le *Glasgow Coma Score* (GCS), un outil vieux de près de 50 ans (5). Ce score permet de classer les traumatismes crâniens en légers (GCS 13 à 15), modérés (GCS 9 à 12) ou sévères (3 à 8). Bien que cette échelle évalue l'état de conscience et fournisse des informations sur le pronostic attendu du patient, elle ne permet pas de le prédire de manière fiable. L'identification de biomarqueurs spécifiques pourrait donc être une aide utile dans l'évaluation et la prise en charge des TC.

## LES BIOMARQUEURS

Les biomarqueurs sont des indicateurs biologiques quantifiables et objectifs de processus physiologiques ou pathologiques (6). Ils représentent des outils précieux en médecine humaine et sont largement utilisés en neurologie dans de nombreuses maladies dégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer. La littérature scientifique sur ce sujet est considérable : la recherche des termes combinés «*Traumatic Brain Injury*» et «*Biomarkers*» sur la base de données Medline rapporte plus de 3.000 résultats publiés au cours des 15 dernières années.

L'intérêt de la détection et de la quantification des biomarqueurs dans le TC peut être diagnostique, pronostique ou prédictif. D'un point de vue diagnostique, le CT-Scan reste l'examen de référence pour la détection et la description des TC (7). Cependant, dans le cas d'un TC léger, il est difficile de poser l'indication d'une imagerie chez un patient dont l'examen clinique est rassurant. Dans de tels cas, se fier uniquement

aux évaluations cliniques peut ne pas être suffisant, car les symptômes peuvent être subtils et ne pas apparaître immédiatement. Bien que les scores tels que le «*Canadian CT Head Rule*» présentent une spécificité relativement bonne pour déterminer la nécessité d'un CT-Scan dans les TC légers (8), leur sensibilité reste faible et expose à des échecs de détection potentiellement graves. Ainsi, l'utilisation d'un ou plusieurs biomarqueurs spécifiques ajoutés à l'anamnèse permettrait de mieux cibler les patients qui nécessitent des examens d'imagerie supplémentaires. De plus, cela réduirait les coûts liés aux examens inutiles et l'exposition évitable aux radiations, en particulier dans la population pédiatrique.

En ce qui concerne l'aspect pronostique et prédictif, les biomarqueurs spécifiques ont un rôle potentiel pour les TC quelle que soit leur sévérité. Cependant, il n'existe pas actuellement de modèle fiable permettant de prédire l'évolution des patients atteints d'un TC, principalement en raison de l'hétérogénéité des populations et des traumatismes. L'identification de biomarqueurs spécifiques pourrait ainsi permettre de mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier d'une rééducation plus intensive ou d'un suivi prolongé.

Ces biomarqueurs peuvent provenir de différents types de cellules : des neurones en premier lieu, mais aussi des cellules astrogliales ou des oligodendrocytes responsables de la myélinisation des axones. De plus, ces biomarqueurs peuvent être issus à la fois de la phase primaire du TC (lésion directe) et de la phase secondaire (inflammation, lésions secondaires, remodelage).

Les biomarqueurs du système nerveux central (SNC) peuvent être prélevés à partir de multiples sites : plasma sanguin, liquide céphalo-rachidien (LCR), urine, salive ou sueur. Toutefois, les mécanismes exacts de leur libération, leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) intacte ou rompue, leur circulation, leur métabolisme ou leur élimination restent incomplètement compris. De plus, la fluctuation de leur concentration, qui varie selon les marqueurs étudiés et avec des cinétiques différentes au cours du processus dynamique qu'est le TC, n'est pas parfaitement déterminée. Il a été démontré l'importance de séries de prélèvements compte tenu de l'incapacité d'un seul prélèvement à apprécier la variation dynamique de la concentration des biomarqueurs dans un fluide (9). Par conséquent, la compréhension et la description de cette biocinétique moléculaire restent un sujet de recherche privilégié pour les futures études dans ce domaine.

L'une des principales limites de ces biomarqueurs est leur degré de spécificité. En effet, il n'existe pas de molécule connue provenant exclusivement du SNC. Dès lors, les marqueurs actuellement étudiés peuvent être exprimés en périphérie de façon plus ou moins importante par les cellules nerveuses ou même d'autres types cellulaires (par exemple adipocytes ou érythrocytes). L'interprétation s'avère donc d'autant plus délicate quand il s'agit d'un TC combiné à un polytraumatisme.

Cette brève revue narrative rassemble les principaux biomarqueurs plasmatiques qui ont montré un intérêt potentiel dans l'étude des TC. Bien qu'également pertinents, les autres fluides exploitables pour la détection et le suivi de biomarqueurs spécifiques, tels que le LCR, ne seront pas abordés dans cette revue.

## LES BIOMARQUEURS D'INTÉRÊT DANS LE TC

### LA PROTÉINE S100 $\beta$

La protéine S100 $\beta$  est actuellement le biomarqueur cérébral le plus largement étudié. Cette protéine, d'origine astrogliale, est impliquée dans le métabolisme du calcium. Libérée notamment lors d'un traumatisme avec lyse neuronale, sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures. Son intérêt réside dans son excellente valeur prédictive négative. Malheureusement, sa spécificité est limitée car elle peut également être libérée par d'autres tissus tels que les tissus osseux, cardiaques ou adipeux (10). Par conséquent, même si la protéine S100 $\beta$  est généralement observée dans le contexte d'un traumatisme, elle n'est pas nécessairement spécifique aux TC.

Malgré des résultats contradictoires et un manque de spécificité, la S100 $\beta$  reste un biomarqueur qui peut s'avérer utile dans le bilan et la prise en charge d'un TC (11).

### LES PROTÉINES UCH-L1 ET GFAP

La corrélation entre l'élévation des concentrations plasmatiques des deux protéines neuronales «ubiquitin carboxyl-terminal hydrolyase-L1» (UCH-L1) et «glial fibrillary acidic protein» (GFAP) est intéressante pour l'étude du TC. Ces protéines sont présentes principalement dans le cytoplasme neuronal et astroglial, respectivement. Ce couple moléculaire présente une élévation chez les traumatisés

crâniens, avec une concentration croissante en fonction de la gravité du traumatisme. Ces deux marqueurs associés démontrent une valeur prédictive positive élevée pour l'identification des TC (12). De plus, leur valeur de concentration plasmatique semble refléter le degré de sévérité des lésions cérébrales sous-jacentes (13). Un premier test sanguin, le *Brain Trauma Indicator*<sup>™</sup> (BTI<sup>™</sup>), a été développé et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le diagnostic et l'évaluation des commotions cérébrales (14). Un dispositif rapide a été créé pour permettre un diagnostic en 15 minutes, ce qui facilite une utilisation en dehors de l'hôpital, comme sur une zone de combat.

La généralisation de l'utilisation de ces biomarqueurs devrait permettre la constitution de vastes cohortes de patients dans les années à venir, permettant de peaufiner les seuils de détection et l'évaluation pronostique des patients atteints de TC. Toutefois, l'harmonisation des méthodes et des appareils de mesure est primordiale pour permettre une comparaison efficace des données à l'avenir (15).

### LA PROTÉINE TAU

La protéine Tau associée aux microtubules est principalement présente dans les axones, mais également dans d'autres lignées cellulaires tels que les hépatocytes, les muscles, les cellules rénales ou testiculaires (16). L'agrégation de ces protéines est associée à plusieurs maladies dégénératives regroupées sous le nom de tauopathies. Il est maintenant établi que les TC peuvent contribuer à l'apparition de maladies neurodégénératives liées à l'âge, telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer (17). Les mécanismes exacts impliqués restent cependant encore inconnus. Une hypothèse possible est que les TC déclenchent des processus d'agrégation des protéines conduisant à leur accumulation. Ainsi, étant donné que les lésions axonales sont l'un des problèmes centraux des TC, il est possible que certaines tauopathies ou amyloïdopathies soient le résultat de manifestations chroniques de TC. L'élévation précoce des taux plasmatiques de protéines Tau et de ses dérivés après un TC pourrait être un signe de risque de chronicisation de la pathologie, en particulier en cas de traumatismes répétés.

### LA NSE

La *Neuron Specific Enolase* (NSE) est une enzyme qui intervient dans le cycle de la glycolyse. Elle est habituellement proposée dans

le bilan des lésions cérébrales post-anoxiques pour apprécier quantitativement l'étendue des lésions, en complément de la clinique et de l'électroencéphalogramme. Bien qu'une augmentation de sa concentration plasmatique ait été décrite à la suite d'un TC, sa présence dans d'autres types de cellules, comme les globules rouges, rend son interprétation hasardeuse dans le contexte d'un traumatisme global comme chez le patient polytraumatisé. Toutefois, la NSE semble prédire, de façon fiable, la mort cérébrale post-traumatique et pourrait donc représenter un outil utile pour la détermination des formes graves de TC (18).

## LA MBP

La «*Myelin Basic Protein*» (MBP) est une protéine d'origine oligodendrocytaire qui joue un rôle structural important dans la gaine de myéline axonale. Sa présence dans le plasma traduit une dégradation de cette protéine par des protéases, synonyme de démyélinisation (19). Une augmentation de la MBP et de ses dérivés est observée en cas de TC (20). Cette protéine pourrait donc contribuer à la détection précoce des lésions axonales diffuses post-traumatiques, pourvoyeuses d'une morbidité significative à moyen et long termes. Cependant, il convient de noter que la MBP n'est pas spécifique du SNC car des gaines de myéline sont également présentes dans le système nerveux périphérique. Ainsi, une augmentation similaire de la MBP plasmatique peut être observée en cas de traumatismes extracrâniens, ce qui peut fausser l'interprétation de ce biomarqueur.

## LA PROTÉINE DU NEUROFILAMENT

Un autre marqueur de la dégradation cellulaire est la protéine du neurofilament (NF). Ces filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre sont exclusivement présents dans les neurones. Ils jouent un rôle majeur dans l'architecture du cytosquelette cellulaire et participent au soutien structural de l'axone. Différents types de NF sont décrits en fonction de leur poids moléculaire : NF-L (léger, 68K) (21), NF-M (moyen, 150K) et NF-H (lourd, 200K). Une forme phosphorylée particulière de NF-H (pNF-H) est particulièrement présente dans les axones, en faisant également un bon candidat comme biomarqueur des lésions axonales. Différentes études ont montré une élévation de ces biomarqueurs dans le contexte d'un TC (22). Cependant, l'élévation du NF est observée de manière retardée, reflétant un processus de dégradation neuronale ou axonale. Cette élévation pourrait indiquer des

dommages chroniques et un déclin cognitif. Ainsi, son utilité pourrait se situer davantage dans l'évaluation pronostique des lésions cérébrales déjà identifiées dans le cadre d'un TC.

## LES EXOSOMES

Les exosomes dérivés du SNC représentent une nouvelle cible prometteuse pour les biomarqueurs. En effet, ces vésicules de 40 à 100 nm de diamètre, libérées par les cellules lorsqu'elles fusionnent avec la membrane plasmique, transportent des protéines et de l'ARN, permettant une communication intercellulaire. Ils sont facilement extraits du plasma sanguin, traversent aisément la barrière hémato-encéphalique, et la présence de protéines membranaires de la cellule initiale permet de cibler les exosomes d'origine cérébrale par des techniques d'immunoprécipitation (23).

La majorité des exosomes actuellement étudiés proviennent de neurones et d'astrocytes. Ces exosomes sont déjà utilisés pour le diagnostic et le pronostic de troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer ou le syndrome de Down. L'intérêt clinique des exosomes réside dans leur capacité, offerte par la bicouche phospholipidique, à protéger en leur sein les biomarqueurs de la dégradation plasmatique. Les biomarqueurs exosomaux potentiels actuellement identifiés sont les protéines neurodégénératives Tau totale (T-Tau) et Tau phosphorylée (P-Tau), l'«*amyloid beta-42*» (A $\beta$ 42), l'«*ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1*» (UCH-L1) ou l'«*aquaporine 4*» (AQP4) (24). L'analyse des exosomes permet également d'étudier les micro-ARN (miARN) (25). Les miARN sont des ARN non codants qui servent de messagers intercellulaires via les exosomes, et qui influencent l'expression génique. Ils régulent ainsi différents processus biologiques, comme l'activation de la réponse inflammatoire systémique (26). Plusieurs dizaines de miARN d'intérêt pour l'étude du TC ont déjà été identifiés, principalement dans des modèles animaux, et font actuellement l'objet d'études approfondies (27). Parmi eux, les miARN-124-3p, miARN-146 et miARN-30d ont montré des résultats particulièrement encourageants.

Néanmoins, des facteurs de confusion majeurs sont à signaler. D'abord, la cinétique de libération des exosomes n'est pas encore parfaitement comprise. En effet, l'utilisation de certains médicaments, tels les anti-inflammatoires, ainsi que certaines habitudes de vie, comme le tabagisme, la consommation de drogues ou d'alcool, semblent avoir une influence sur la libération des exosomes. Ensuite, une

certaine prédisposition génétique semble également jouer un rôle dans le taux d'exosomes circulants. La temporalité de l'échantillonnage est importante puisque le TC est un processus dynamique. Les intervalles optimaux pour les prélèvements sanguins devraient être étudiés afin de déterminer le moment opportun et la fréquence de leur réalisation.

## LIMITATIONS

Malgré l'intérêt croissant pour les biomarqueurs dans le TC, de nombreuses inconnues affectant leur fiabilité et leur reproductibilité restent à étudier.

Tout d'abord, l'existence de la BHE soulève des questions initiales quant à son intégrité et au passage des biomarqueurs à travers celle-ci, en fonction de leur poids moléculaire, de la direction de la diffusion ou des gradients de concentration. Le système glymphatique, bien que son rôle dans l'extravasation des biomarqueurs après un TC soit encore mal compris, semble également jouer un rôle important. De plus, la demi-vie des protéines et des acides nucléiques étudiés dans chacun des compartiments traversés est également un sujet à clarifier pour établir leur fiabilité et leur reproductibilité en tant que biomarqueurs du TC. Les méthodes analytiques sont également importantes à préciser : la temporalité et le site de prélèvement, la qualité et le stockage de l'échantillon, ainsi que les anticorps ou acides nucléiques spécifiques nécessaires à la détection. Enfin, des résultats contradictoires entre biomarqueurs potentiels ont été publiés, comme par exemple pour la protéine S100 $\beta$ , soulignant l'importance de la standardisation des tests et des études sur les biomarqueurs. Les données existantes indiquent que la plupart des concentrations plasmatiques des biomarqueurs dans le TC reviennent rapidement à leur niveau de base dans les quelques jours qui suivent le traumatisme. Cependant, les effets subaigus ou chroniques du traumatisme peuvent persister pendant plusieurs mois, se manifestant sous forme de troubles cognitifs ou de mémoire, de douleurs chroniques telles que des céphalées, de troubles de l'attention ou du sommeil, de problèmes de santé mentale, et autres. Les biomarqueurs actuels de la phase aiguë du TC ont des difficultés à prédire et à caractériser ces formes prolongées d'atteinte neurologique et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et les conséquences à long terme du TC.

## CONCLUSIONS

Bien que l'intérêt pour les biomarqueurs dans les lésions cérébrales traumatiques remonte à plusieurs décennies, nos connaissances actuelles restent insuffisantes dans de nombreux domaines quant à leur intérêt en pratique clinique. Leur utilisation potentielle dans la caractérisation de la gravité et du profil temporel du TC est un domaine de recherche en évolution constante et prometteur. Jusqu'à présent, peu de protocoles impliquant des biomarqueurs spécifiques sont utilisés dans la pratique clinique courante. L'hétérogénéité interpersonnelle de ces traumatismes rend difficile l'adoption d'une approche universelle et nous incite à développer une prise en charge individualisée. En pratique et compte-tenu de la nature dynamique du TC, il est plus pertinent de suivre l'évolution des concentrations de biomarqueurs spécifiques dans le temps, plutôt que de se concentrer sur leurs valeurs absolues. Pour estimer la sévérité initiale du TC et suivre son évolution temporelle, il sera nécessaire d'effectuer des déterminations sanguines répétées de biomarqueurs selon des protocoles précis. Les études futures devront chercher à approfondir notre compréhension des cinétiques de libération, de circulation, de métabolisation et d'élimination de ces biomarqueurs, tant dans des situations physiologiques que pathologiques, et à établir des liens précis entre ces données et les issues cliniques d'intérêt (détection de la présence d'un TC insoupçonné, suivi de la sévérité du traumatisme, pronostic de morbi-mortalité à court, moyen et long termes, et prédiction de la gravité et de l'étendue des séquelles). Il est probable que ces outils joueront un rôle déterminant dans le diagnostic et le suivi des TC, en complément de l'examen clinique, de l'imagerie médicale conventionnelle et des outils d'études fonctionnelles (électro-encéphalogramme, potentiels évoqués, PET-scanner et IRM sous toutes ses formes) qui resteront toutefois la base irremplaçable de l'évaluation initiale et du suivi de ce type de lésions.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Parikh S, Koch M, Narayan RK. Traumatic brain injury. *Int Anesthesiol Clin* 2007;**45**:119-35.
2. Harris JL, Yeh HW, Choi IY et al. Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: (1)H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;**32**:2122-34.
3. Bourgeois-Tardif S, De Beaumont L, Rivera JC et al. Role of innate inflammation in traumatic brain injury. *Neurol Sci* 2021;**42**:1287-99.

4. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic axonal injury: mechanisms and translational opportunities. *Trends Neurosci* 2016;**39**:311-324.
5. Teasdale G, Maas A, Lecky F et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 2014;**13**:844-54.
6. Cagney DN, Sul J, Huang RY et al. The FDA NIH biomarkers, endpoints, and other tools (BEST) resource in neuro-oncology. *Neuro Oncol* 2018;**20**:1162-72.
7. Smith LG, Milliron E, Ho ML et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview. *Neurosurg Focus* 2019;**47**:E17.
8. Stein SC, Fabbri A, Servadei F, Glick HA. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. *Ann Emerg Med* 2009;**53**:180-8.
9. Ahmed F, Plantman S, Cernak I, Agoston DV. The temporal pattern of changes in serum biomarker levels reveals complex and dynamically changing pathologies after exposure to a single low-intensity blast in mice. *Front Neurol* 2015;**6**:114.
10. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK et al. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma* 2004;**56**:1229-34; discussion 1234.
11. Ercole A, Thelin EP, Holst A, et al. Kinetic modeling of serum S100 $\beta$  after traumatic brain injury. *BMC Neurol* 2016;**16**:93.
12. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2018;**17**:782-9.
13. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine* 2020;**56**:102785.
14. Wang KK, Kobeissy FH, Shakkour Z, Tyndall JA. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury. *Acute Med Surg* 2021;**8**:e622.
15. Papa L, Wang KK. Raising the bar for traumatic brain injury biomarker research: methods make a difference. *J Neurotrauma* 2017;**34**:2187-2189.
16. Peskind ER, Kraemer B, Zhang J. Biofluid biomarkers of mild traumatic brain injury: whither plasma tau. *JAMA Neurol* 2015;**72**:1103-5.
17. Gardner RC, Rubenstein R, Wang KKW et al. Age-related differences in diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein and tau for identifying acute intracranial trauma on computed tomography: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma* 2018;**35**:2341-50.
18. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP et al. Neuron-specific enolase, S100 $\beta$ , and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011;**68**:1624-30; discussion 1630-1.
19. Ottens AK, Golden EC, Bustamante L et al. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: characterization by mass spectrometry. *J Neurochem* 2008;**104**:1404-14.
20. Nishimura K, Cordeiro JG, Ahmed AI et al. Advances in traumatic brain injury biomarkers. *Cureus* 2022;**14**:e23804.
21. Al Nimer F, Thelin E, Nyström H et al. Comparative assessment of the prognostic value of biomarkers in traumatic brain injury reveals an independent role for serum levels of neurofilament light. *PLoS One* 2015;**10**:e0132177.
22. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2008;**25**:1079-85.
23. Li M, Zeringer, Barta T, Schageman J, et al. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;**369**:20130502.
24. Mondello S, Guedes VA, Lai C, et al. Circulating brain injury exosomal proteins following moderate-to-severe traumatic brain injury: temporal profile, outcome prediction and therapy implications. *Cells* 2020;**9**:977.
25. Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015;**13**:17-24.
26. Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**:E2110-6.
27. Huang S, Ge X, Yu J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons. *FASEB J* 2018;**32**:512-28.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Devet B, Département d'Anesthésie et Réanimation, CHU Liège Belgique.  
Email : bastien.devet@gmail.com