

Intérêt du dosage de la NSE sérique dans les traumatismes crâniens avec hémorragie méningée

A. JMAL¹,
S. GARA¹,
A. GHANEM¹,
C. KADDOUR²,
M. BOUSSOFFARA³,
L. HARZALLAH¹,
F. GUEMIRA¹,
M. ABDENNEBI¹.

Résumé : L'énolase neuro-spécifique (NSE) est une enzyme impliquée dans la glycolyse. Elle est localisée dans les neurones et les axones, et passe dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum après un dommage du système nerveux central. Nous examinons les taux sériques de l'énolase neuro-spécifique par méthode immunoenzymatique chez 35 patients avec hémorragie méningée secondaire à un traumatisme crânien et 47 contrôles sains. Les taux sériques de l'énolase neuro-spécifique sont significativement plus élevés chez les patients que chez les contrôles. Il n'existe pas de corrélation entre les taux sériques de NSE à l'admission des patients et l'état de conscience ou la quantité de sang méningé. Les patients avec mauvaise évolution ont des taux sériques de NSE à l'admission significativement élevés par rapport à ceux ayant une évolution favorable. Les taux sériques de NSE peuvent être utilisés pour prévoir l'évolution chez les patients avec hémorragie méningée.

Mots Clés : Hémorragie méningée-Enolase neuro-spécifique-Evolution

Summary : The Neuron-specific enolase (NSE) is an enzyme involved in glycolysis. It is localized in neurons and axonal process, and release into both the cerebrospinal fluid and serum after damage to the central nervous system. We examined serum levels of neuron-specific enolase by enzyme immunoassay in 35 patients with subarachnoid hemorrhage due to cranial traumatism and in 47 healthy controls. Serum neuron specific enolase levels were significantly higher in patients than in controls. There was no correlation between serum NSE levels on admission in patients and consciousness clinical grade or the amount of subarachnoid blood. Patients with a poor outcome had serum neuron-specific levels on admission significantly higher than those with good one. Serum NSE levels may be used in predicting outcome in patients with subarachnoid hemorrhage.

Key words : Subarachnoid hemorrhage-Neuron-specific enolase-Outcome.

¹ Service de Biologie Clinique,
Institut Salah Azaiez, Tunis

² Service de Réanimation, Institut
National de Neurologie, Tunis

³ Service de Réanimation,
Hôpital Régional de Nabeul.

Introduction

La NSE (Neuron Specific Enolase) est une isoenzyme de l'énolase de la voie glycolytique. Elle contient la sous unité gamma spécifique des neurones et des tissus neuroendocrines (1).

La principale indication du dosage de la NSE en pratique quotidienne, est son utilisation comme marqueur tumoral pour les neuroblastomes et pour les cancers du poumon à petites cellules (2,3). Dans le cas d'une souff-

rance du système nerveux central (SNC), la NSE libérée par les neurones, passe dans le liquide céphalo-rachidien puis dans le sang où son taux se trouve alors augmenté (4).

Dans les traumatismes crâniens, à fortiori avec hémorragie méningée, plusieurs facteurs peuvent intervenir pour causer une souffrance cérébrale. Il peut s'agir d'une augmentation de la pression intracrânienne par un oedème cérébral ou par une hémorragie (méningée ou intracérébrale), d'un

trouble ischémique ou d'un vasospasme cérébral. Dans ce travail, nous nous proposons de doser la NSE dans le sang, chez des malades ayant présenté un traumatisme crânien avec hémorragie méningée dans le but de chercher une association entre les taux sériques de NSE et la gravité des lésions...

Matériel et méthodes

Notre étude a concerné 35 patients ayant présenté une hémorragie méningée suite à un traumatisme crânien. Les patients étaient admis au Service de Réanimation de l'Institut de Neurologie de Tunis. Ils se répartissaient en 30 hommes et 5 femmes et présentaient un âge moyen de 42,6 ans (14 à 70 ans).

Tous les patients ont subi à l'entrée, un examen clinique complet. L'état de conscience était apprécié par le score de Glasgow. Les lésions cérébrales associées ont été objectivées par la tomodensitométrie cérébrale et l'hémorragie méningée quantifiée par le grade de Fischer et al (5). Cette classification distingue 4 groupes selon l'importance de l'hémorragie :

Groupe 1 : Pas de sang visible

Groupe 2 : Epanchement sous arachnoïdien diffus mais sans caillot ni couche de sang de 1 mm d'épaisseur ou plus.

Groupe 3 : Présence de couche de sang de 1 mm d'épaisseur ou plus.

Groupe 4 : Présence de sang dans les ventricules.

Pour le dosage de la NSE, un prélèvement sanguin par ponction veineuse sur tube simple, a été pratiqué le jour de l'admission et en cours d'évolution au 7^{ème} jour d'hospitalisation chez tous les patients. Quarante sept individus adultes apparemment sains, recrutés parmi le personnel de l'Institut Salah Azaïez de Tunis ont servi comme population témoin. Les sérums ont été congelés à -80°C jusqu'à l'analyse. Les taux sanguins de la NSE ont été déterminés par une méthode immunoenzymatique de type sandwich (Kit CanAg Diagnostics) sur un automate d'immunoanalyse DiaSorin (Eti-max 3000). Les valeurs usuelles recommandées par le fabricant sont inférieures à 12,5 µg/ml.

La moyenne de la NSE sérique a été calculée ainsi que l'écart type. Les corrélations ont été étudiées entre les

valeurs de la NSE et respectivement le score de Glasgow, le grade de Fisher et l'évolution des malades. Le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour l'étude statistique et les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

Résultats

La valeur moyenne de la NSE sérique était de $18,21 \pm 17,05$ µg/ml (extrêmes : 4,22-86,37 µg/ml ; médiane : 12,21 µg/ml), nettement plus élevée que celle observée dans la population témoin : $7,02 \pm 3,86$ µg/ml avec une différence significative ($p = 0,001$). 17 patients ont présenté une NSE sérique supérieure à 12,5 µg/ml à l'admission soit 48,56% des cas.

Outre la présence constante de l'hémorragie méningée, les lésions observées à la tomodensitométrie sont dominées par les contusions cérébrales (20 cas), l'œdème cérébral (8 cas), l'hématome intracérébral (5 cas) et les hémorragies intracérébrales (3 cas).

Chez les patients avec un état neurologique déficient à l'entrée, évalué par un score de Glasgow inférieur à 5 ($n = 10$), le taux sérique moyen de la NSE était au départ plus élevé que celui des patients dont le score était supérieur à 5 ($n=25$) soit respectivement de $24,89 \pm 25,27$ µg/ml (extrêmes : 6,08-86,37 µg/ml ; médiane : 13,83 µg/ml) et de $15,25 \pm 11,6$ µg/ml (extrêmes : 4,22-52,51 µg/ml ; médiane : 11,09 µg/ml), mais l'analyse statistique ne montre pas de différence significative.

Les sujets décédés étaient au nombre de 16 soit 45 % de la série étudiée. Ils présentaient un taux sérique à l'admission, plus élevé que celui des sujets dont l'évolution était favorable soit $25,74 \pm 22,39$ µg/ml (extrêmes : 6,5-86,37 µg/ml ; médiane : 16,86 µg/ml) et $11,51 \pm 4,56$ µg/ml (extrêmes : 4,22-21,28 µg/ml ; médiane : 11,01 µg/ml) respectivement. La différence est significative avec $p = 0,032$. Sur les 19 patients ayant évolué favorablement, 9 présentaient un taux de NSE sérique pathologique au départ (13,47 à 28,57 µg/ml) mais qui s'est normalisé en cours d'évolution. En revanche, nous avons constaté chez les personnes décédées, 6 cas ayant un taux de NSE de base normal, qui s'est élevé par la suite et 7 cas dont le taux de NSE était franchement pathologique dès le départ, sans amélioration secondaire.

Les taux sériques moyens de la NSE chez les patients qui appartiennent aux groupes 2, 3 et 4 de la classification de Fisher et al, étaient respectivement de $20,02 \pm 23,57 \mu\text{g/ml}$ (extrêmes : $8,05-86,37 \mu\text{g/ml}$; médiane : $12,19 \mu\text{g/ml}$) ; $14,36 \pm 8,45 \mu\text{g/ml}$ (extrêmes : $6,08-33,22 \mu\text{g/ml}$; médiane : $11,9 \mu\text{g/ml}$) et $19,11 \pm 17,89 \mu\text{g/ml}$ (extrêmes : $6,43-52,51 \mu\text{g/ml}$; médiane : $10,93 \mu\text{g/ml}$). L'étude statistique n'a pas montré de différence significative entre le degré de l'hémorragie et les taux sériques de NSE.

Discussion

Les activités au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) de plusieurs enzymes du métabolisme telles que l'énolase, la pyruvate kinase, la lactate déshydrogénase, l'aldolase et la créatine phosphokinase, ont été étudiées comme marqueurs de multiples atteintes du système nerveux central (4,6,7,8). Il semble que l'activité de la NSE au niveau du LCR soit le paramètre le plus sensible comme indicateur de pathologies du système nerveux central, d'autant plus que sa concentration dans le milieu intracellulaire est relativement élevée puisqu'elle représente 3% des protéines solubles et qu'elle n'est pas liée à l'actine comme la pyruvate kinase, la LDH et surtout l'aldolase. Scarna et al (9) trouvent une corrélation positive entre les taux de NSE dans le LCR et ceux du sérum. Les taux de NSE sériques peuvent ainsi refléter la sévérité des lésions du SNC. Cependant, la NSE présente dans le sérum, provient également des tissus neuroendocrines et des plaquettes, son taux doit donc être interprété avec précaution en tenant compte des données cliniques et de l'histoire de la maladie.

Dans ce travail, nous avons trouvé des taux de NSE sérique élevés chez des patients présentant des lésions du système nerveux central, sans pathologie neuroendocrine associée, confirmant ainsi les données de la littérature.

Les valeurs de la NSE sérique ne présentaient pas de corrélation positive avec l'état de conscience des malades établi par le score de Glasgow. Ces résultats sont justifiés par le fait que les patients de notre série ont été hospitalisés pour traumatisme crânien avec hémorragie méningée, faisant l'objet de plusieurs lésions cérébrales à la fois.

Outre l'hémorragie méningée, nous avons rencontré en particulier des contusions cérébrales, des oedèmes cérébraux et des hématomes intracérébraux. Toutes ces lésions n'agissent pas de la même manière sur le degré de souffrance cérébrale et par conséquent sur les taux sériques de NSE ou sur le niveau de conscience des malades à l'admission. Nous n'avons par ailleurs pas trouvé de corrélation entre le taux de NSE sérique et le degré de l'hémorragie établi par la classification de Fisher contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature concernant les hémorragies méningées subarachnoïdiennes par rupture anévrysmale (10).

Concernant les patients dont l'évolution clinique était fatale, ceux-ci présentaient un taux sérique moyen de NSE de départ plus élevé que celui des sujets qui avaient présenté une évolution favorable, avec une différence significative ($p = 0,032$) entre les deux groupes. Parmi le groupe de sujets décédés, 6 cas avaient présenté un taux sérique de NSE de base normal et qui s'est élevé par la suite et 7 cas, un taux de NSE élevé au départ sans amélioration nette secondaire. La persistance d'un taux sérique de NSE élevé au départ, ou l'élévation secondaire du taux de NSE représenteraient ainsi des indices de mauvais pronostic. Cette corrélation entre les niveaux de NSE dans le sang et le pronostic de la maladie est controversée, puisque certains auteurs trouvent que les taux sériques de NSE, sont corrélés avec l'évolution clinique (11,12), alors que d'autres ne trouvent pas de relation entre taux de NSE sérique et pronostic de la maladie (10).

Conclusion

Notre étude montre que le taux basal de NSE sérique s'élève chez les traumatisés crâniens avec hémorragie méningée. Ce taux ne reflète pas le degré de l'hémorragie et son élévation n'est pas en relation avec l'état de conscience des malades. Cependant, des mesures répétées peuvent être utiles pour le suivi de ces patients sous traitement. Une élévation secondaire de la NSE sérique ou la persistance de l'élévation du taux de base, refléterait un dommage neuronal important. Le taux sérique de NSE aurait alors un intérêt pronostic.

Références

- 1- Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neurone specific enolase. Clin Chim Acta.1989,183 : 13-32.
- 2- Massaron S. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. Tumour Biol. 1998 ; 19 (4) : 261-8.
- 3- Jorgensen LGM, Osterlind K, Hansen H H, Cooper EH. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) in progressive small-cell lung cancer (SCLC). Br J Cancer. 1994 ; 70 : 759-761.
- 4- Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981 ; 44 : 1129-1135.
- 5- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980 ; 6 :1-9.
- 6- Cunningham RT, Young IS, Winder J,O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neurone-specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. Eur J Clin Invest. 1991 ; 21: 497-500.
- 7- Castro-Gago M, Rodriguez-Nunez A, Novo-Rodriguez MI, Eiris-Pun J. Biochemical parameters predictive of neuronal damage in childhood. Rev Neurol. 2001 ; 32 (12) : 1141-50.
- 8- Kawasaki H, Wakayama Y, Okayasu H, Takahashi H, Shibuya S. Levels of serum and cerebrospinal fluid enolase in the patients with cerebral vascular disease and other neurological disease. Jpn J Stoke. 1988 ; 10 : 313-318.
- 9- Scarna H, Delafosse B, Steinberg R, Debilly G, Mandrand B, Keller A, Pujol JF. Neuron-specific enolase as a marker of neuronal lesions during various comas in man Neurochem Int. 1982 ; 4 : 405-411.
- 10- Kuroiwa T, Tanabe H, Arai M, Ohta T. Measurement of serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage. No Shinkei Geka. 1994 ; 22 : 531-535.
- 11- Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Serum neurone-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. Clin Chim Acta. 1994 ; 230 : 117-124.
- 12- Mabe H, Suzuki S, Mase M, Umemura A, Nagai H. Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 1991 ; 36 : 170-174.

