



Déborah Mathis¹, Alessio Cremonesi¹

Examen du métabolome dans les maladies métaboliques héréditaires

Les maladies métaboliques héréditaires sont dues à un déficit enzymatique qui entraîne l'accumulation ou le déficit de produits du métabolisme. La détermination et quantification de ces métabolites dans les liquides corporels servent d'outil diagnostique et de suivi dans ces maladies.

Les maladies métaboliques héréditaires

Les maladies métaboliques héréditaires sont un grand groupe de maladies d'origine génétique conduisant à un déficit d'une enzyme ou d'un transporteur ayant un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Ce déficit entraîne un bloc dans une ou plusieurs voies métaboliques causant l'accumulation des métabolites en amont et le déficit des métabolites en aval du bloc. Il s'en suit soit une intoxication due à un métabolite toxique accumulé, soit une production d'énergie cellulaire amoindrie ou un défaut de synthèse ou catabolisme de molécules complexes. Ces maladies touchent entre autres le métabolisme des acides aminés, des acides gras, des hydrates de carbone, des neurotransmetteurs et comprennent aussi les maladies mitochondriales, lysosomiales, peroxysomales ou anomalies congénitales de la glycosylation.

Ces maladies sont rares individuellement mais constituent ensemble un large groupe avec une incidence atteignant les 1:800 ou 1:2500 selon les sources [1, 2]. Elles sont transmises dans la plupart des cas par mode autosomal récessif et peuvent se manifester durant la période néonatale, dans l'enfance ou même seulement à l'âge adulte. Les symptômes sont peu spécifiques et très variables. Par exemple une hypoglycémie récurrente, une acidose métabolique, un retard de développement, une insuffisance hépatique ou rénale, une maladie musculaire, des signes dysmorphiques, des crises d'épilepsies, ou même de l'autisme peuvent évoquer une maladie métabolique héréditaire [1].

Certaines de ces maladies sont potentiellement traitables, en suivant par exemple un régime alimentaire spécifique, par supplémentation de doses pharmacologiques de vitamines ou parfois par traitement enzymatique substitutif.

Un diagnostic précoce de ces maladies est donc très important pour assurer une prise en charge adéquate visant à éviter les situations de décompensation métabolique, prévenant ainsi l'apparition ou l'aggravement de séquelles. Mais, dû aux présentations cliniques très variables, aux causes hétérogènes et à la rareté de ces maladies, le diagnostic est complexe et peut engendrer des erreurs voire des erreurs [3].

Dépistage néonatal et dépistage sélectif

En Suisse actuellement, un nombre limité de maladies métaboliques héréditaires est diagnostiqué par le dépistage néonatal et le plus grand nombre par le dépistage sélectif. Le dépistage néonatal est établi pour les maladies dont un diagnostic présymptomatique suivi d'un traitement immédiat a beaucoup d'impact sur le pronostic de la maladie. Le dépistage néonatal est effectué sur toute la population de nouveau-nés et comprend actuellement dix maladies au total dont six maladies métaboliques héréditaires (phénylcétonurie, galactosémie, déficit en biotinidase, déficit en medium chain acyl-CoA dés-

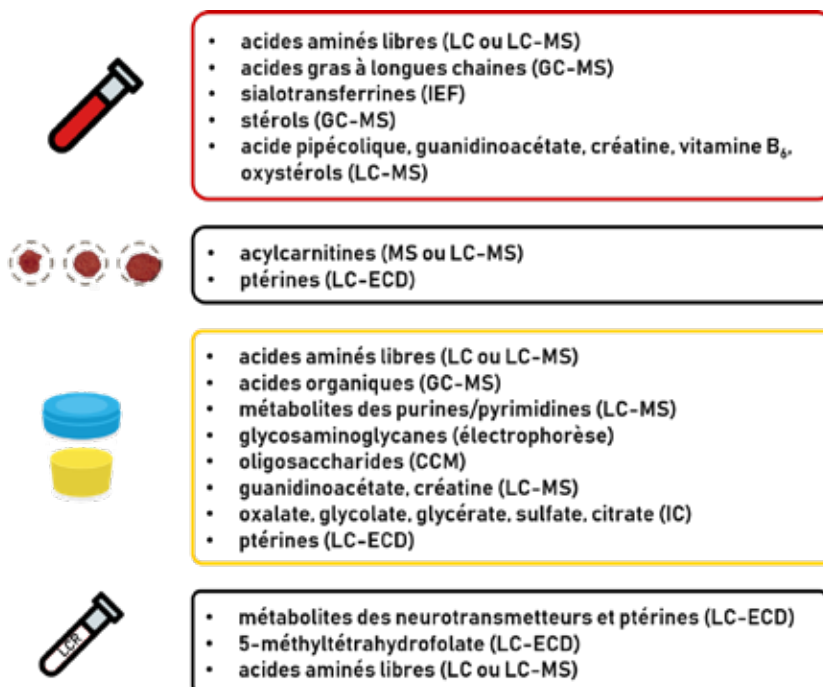


Figure 1. Examen du métabolome lors d'un dépistage sélectif de maladies métaboliques héréditaires (liste non exhaustive). Les techniques analytiques utilisées sont indiquées entre parenthèses.

CCM: chromatographie sur couche mince; IC: chromatographie ionique; ECD: détection électrochimique; GC: chromatographie gazeuse; IEF: focalisation isoélectrique; LC: chromatographie liquide; MS: spectrométrie de masse.

¹ Labor für Klinische Chemie und Biochemie, Universitäts-Kinderspital Zürich



hydrogénase (MCAD), maladie du sirop d'érable (MSUD) et acidurie glutarique de type 1).

En opposition au dépistage néonatal, le dépistage sélectif est effectué sur des nouveau-nés, enfants ou adultes dont les symptômes évoquent une possible maladie métabolique héréditaire.

Examen du métabolome pour le dépistage sélectif

Dans les maladies métaboliques héréditaires, le déficit enzymatique entraîne l'accumulation des métabolites se trouvant en amont du bloc et le déficit des métabolites se trouvant en aval. Ces métabolites sont utilisés comme biomarqueurs et leur détermination dans les liquides corporels tel le sang ou les urines va servir d'outil diagnostique ou de suivi.

Cet examen du métabolome est précédé de tests de routine initiaux comprenant le glucose sanguin, les gaz sanguins, les électrolytes, le lactate, l'ammoniaque, les cétones, le stick urinaire, une formule sanguine complète, et les tests de fonction rénale et hépatique. S'en suit pour le dépistage sélectif un panel plus ou moins standard de différents profils de métabolites comprenant la détermination des acides aminés libres dans le sang ou urine, les acides organiques urinaires, les acylcarnitines dans le sang séché ou plasma, et selon les cas les métabolites des purines et pyrimidines, les glycosaminoglycanes et les oligosaccharides dans les urines (Fig. 1). Au-delà de ces profils de base et toujours selon les signes cliniques seront analysés une série de tests plus spécifiques encore, comme les métabolites des neurotransmetteurs et des ptérides ainsi que le folate (5-MTHF) dans le liquide céphalorachidien, les acides gras à longues chaînes, les stérols et sialotransferrines dans le sang ou encore l'acide pipécolique, le guanidinoacétate, la créatine, etc.

La plupart de ces tests sont effectués par technique de chromatographie liquide ou gazeuse couplée ou non à un spectromètre de masse (LC, LC-MS ou GC-MS). D'autres sont analysés par électrophorèse, focalisation isoélec-

trique ou chromatographie sur couche mince (Fig. 1). Le coût de ces analyses reste assez élevé car les échantillons sont relativement peu nombreux, les appareils analytiques onéreux, et la plupart des étapes sont encore effectuées manuellement.

Aspects préanalytiques

L'échantillon est à prélever au possible durant la phase aiguë des symptômes pour donner des résultats les plus informatifs possibles. Un échantillon prélevé lors d'une situation stable peut conduire à un résultat négatif même en présence d'un déficit enzymatique (oxydation des acides gras). Dans le cas des acides aminés par exemple, l'échantillon devrait être prélevé à jeun ou pour les nouveau-nés, au minimum trois à quatre heures après le dernier repas. Aussi, la quantité et qualité (hémolyse, contamination bactérielle, etc.) des échantillons sont souvent limitées étant donné que ces analyses sont fréquemment effectuées sur des nouveau-nés. De plus, certains métabolites sont instables et les échantillons doivent être envoyés réfrigérés ou sur glace carbonique, ainsi qu'à l'abri de la lumière.

Interprétation d'un examen du métabolome

Pour une interprétation des résultats adéquate, les données cliniques devraient toujours accompagner la demande d'analyse. Par exemple le profil des acides aminés ou acides organiques révèlent souvent d'un état physiologique particulier (jeûne prolongé, état postprandial) ou d'autres signes de pathologies non métaboliques (troubles rénaux ou hépatiques, hypoxie, convulsions ou médicaments) [3].

Les résultats positifs obtenus par les techniques décrites plus haut sont le plus souvent confirmés par test génétique ou enzymatique. Un dépistage sélectif négatif n'exclut en aucun cas toute maladie métabolique héréditaire et de plus vastes investigations sont nécessaires, par exemple par séquençage d'exome entier ou panels.

Correspondance
deborah.mathis@kispi.uzh.ch

Metabolomuntersuchungen bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Angeborene Stoffwechselkrankheiten sind genetischen Ursprungs und führen zu Enzymmangel, der die Akkumulation oder Verminderung von Metaboliten verursacht. Diese Metaboliten werden als Biomarker eingesetzt, und ihre Bestimmung in Körperflüssigkeiten dient als Diagnoseinstrument. Die Früherkennung dieser Krankheiten ist wichtig, da einige potenziell behandelbar sind und ein angemessenes Management zur Vermeidung metabolischer Dekompensationssituationen führt. Dies kann die Entstehung von Folgeschäden verhindern.

Die Metabolomuntersuchungen zum selektiven Screening von angeborenen Stoffwechselkrankheiten umfasst eine Reihe von Profilen, darunter die Bestimmung freier Aminosäuren im Plasma, organischer Säuren im Harn und Acylcarnitinen im Trockenblut (Abb. 1). Je nach Resultat und Symptomen werden weitere, spezifischere Tests durchgeführt. Die Proben werden am besten in der Akutphase entnommen, und klinische Daten sind für eine korrekte Interpretation der Ergebnisse erforderlich.

Références

- 1 Sandlers Y. The future perspective: metabolomics in laboratory medicine for inborn errors of metabolism. *Translational Research* (2017) 189:65-75
- 2 Long D. et al. Inborn errors of metabolism: an emergency medicine approach. *American Journal of Emergency Medicine* (2016) 34:307-337
- 3 Bonafé L. et al. Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre. *Paediatrica* (2005) 16:11-14