

La métabolomique : La criminalistique au chevet du patient

par Scott E Walker

J'ai toujours été friand des films et des romans à suspense, et encore plus lorsqu'ils comportent des éléments de science fiction. Il y a environ 10 ans, le film *Gattaca*¹ a attiré mon attention. Le monde légèrement futuriste dans lequel évoluent les personnages demande cependant une certaine dose de crédulité alors qu'en l'espace de quelques minutes, un partenaire soumet un cheveu de son conjoint à un kiosque au bord de la route et que la séquence d'ADN entière du conjoint est déterminée sur place et les probabilités de maladies éventuelles, ainsi révélées.

Plus proche de nous dans le temps, mais qui demande néanmoins aussi une bonne dose de crédulité à certains moments, est la populaire série télévisée de criminalistique, *CSI*. J'aime beaucoup cette série, mais je suis parfois agacé par la facilité avec laquelle l'analyste prélève des échantillons d'air ambiant pour y capturer la trace quasi imperceptible d'un parfum unique ou réussit à isoler le sang de la victime et de son meurtrier, à partir d'un échantillon de sang mélangé², menant ainsi à l'arrestation rapide du suspect et à son procès qu'on suppose tout aussi prompt et juste (attention monsieur OJ Simpson!).

Mais ma réalité est plus terre à terre. J'ai accès à des appareils de chromatographie liquide et à une panoplie de méthodes de détection, notamment la spectrométrie de masse, qui nous permet de déterminer la concentration de centaines de médicaments, mais nos capacités analytiques sont plutôt dérisoires comparativement à la rapidité et à la précision des méthodes de Gil Grissom et de sa joyeuse bande d'analystes. Par exemple, j'ai participé dernièrement à un projet d'analyse de tubes en métal pour onguent renfermant de la crème pour les mains, et qui s'étaient mis à gonfler à cause de la formation de gaz sur une période de quelques semaines. Le personnel hospitalier, qui tenait à la sécurité de ses patients, nous a donc demandé d'analyser le gaz contenu

dans les tubes, mais à cause des limites analytiques et méthodologiques de notre laboratoire et d'un autre de l'Université de Toronto, nos analyses n'ont pu faire la différence entre l'oxygène et l'azote, ni entre l'air emmagasiné dans les tubes et l'« air » libéré lors du processus de dégazage.

Avec mes croyances fermes aux limites des méthodes analytiques de routine actuelles, vous pouvez imaginer mon étonnement lors de la présentation du Dr Thomas Marrie de l'Université de l'Alberta, à Edmonton, qui a décrit la métabolomique comme un outil diagnostique permettant d'isoler les causes de la pneumonie extrahospitalière, une infection couramment traitée par une antibiothérapie empirique active contre les bactéries les plus probables³. La métabolomique implique la mesure simultanée de toute une série de produits finaux du métabolisme. Des algorithmes informatiques analysent ensuite les changements dans la concentration de chaque élément par rapport aux valeurs normales, ce qui permet un diagnostic précis. Le Dr Marrie a présenté des données issues d'évaluations de patients présentant et ne présentant pas d'infections à *Streptococcus pneumoniae*, l'infection prototype sur laquelle son équipe se penche. L'analyse simultanée d'environ 40 petites « empreintes » moléculaires dans un seul échantillon d'urine de chaque patient a montré des différences entre les témoins sains et les patients infectés. Les molécules mesurées comprennent le citrate, le lactate, les acides aminés et de nombreuses autres petites molécules qui représentent des produits finaux du métabolisme.

Ces métabolites constituent le lien entre le génotype et le phénotype⁴. En déterminant les variations dans les métabolites après une agression environnementale, pathogénique ou toxicologique, la métabolomique pourrait bien révolutionner le diagnostic des maladies⁵. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est devenue l'un des outils de prédilection pour mesurer ces

changements⁵. La base de données sur le métabolome humain⁶ est présentement le recueil le plus complet de données sur les métabolites et le métabolisme humains, avec plus de 2180 fiches sur des métabolites endogènes⁷. On croit que le choix d'une série de marqueurs appropriés et de mesures précises de leur concentration par SRM (appelé le profilage ciblé) permettrait le développement d'algorithmes informatiques robustes pouvant établir des diagnostics précis. À ce jour, la mesure des métabolites urinaires liés au métabolisme énergétique mitochondrial a été utilisée pour différencier des personnes en fonction de leur sexe et de leur âge⁴, et d'autres éléments ont été isolés, qui permettent le diagnostic différentiel précis de l'infection pulmonaire à pneumocoque, de la pneumonie virale et de la maladie pulmonaire obstructive chronique.

Il s'agit clairement d'un domaine en pleine évolution et les recherches sur l'application potentielle de la métabolomique en sont à leurs débuts. L'utilisation de la métabolomique à grande échelle n'impliquerait qu'un simple échantillon d'urine (et non de sang) soit pris au cabinet du médecin, à la clinique ou au service des urgences, suivi d'une analyse rapide d'une série de 40 métabolites ou plus. Un algorithme informatique calculerait la concentration de chaque métabolite et le diagnostic serait posé. L'avancée de ces recherches pourrait avoir des répercussions considérables sur la pertinence de l'évaluation physique, au point que la métabolomique pourrait remettre en question la nécessité pour le pharmacien^{8,9} ou le médecin de procéder à certains aspects de l'évaluation physique.

C'est alors que la fiction rejoint la réalité. J'ai vu l'avenir, et il est brillant.

References

1. *Gattaca* [entrée dans l'encyclopédie des films en ligne]. [Consulté le 1^{er} novembre 2007]. Publié à : <http://en.wikipedia.org/wiki/Gattaca>

2. *CSI: Crime Scene Investigation* [site Web de télé-série]. New York (NY) : CBS Broadcasting Inc.; 2007 [consulté le 1^{er} novembre 2007]. Publié à : www.cbs.com/primetime/csi/
3. Minhas R, Walker SAN, Rachlis A. Management of community-acquired pneumonia at a tertiary-care teaching hospital. *Can J Hosp Pharm* 2007;60(4):245-56.
4. Fiehn O. Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 2002;48(1-2):155-71.
5. Slupsky CM, Rankin KN, Wagner J, Fu H, Chang D, Weljie AM, et al. Investigations of the effects of gender, diurnal variation, and age in human urinary metabolomic profiles. *Anal Chem* 2007;79(18):6995-7004.
6. *Human Metabolome Database*. Edmonton (AB): Genome Alberta; 2005-2006 [consulté le 28 novembre 2007]. Publié à : www.hmdb.ca
7. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res* 2007;35(Database issue):D521-D526.
8. Simpson SH. Should pharmacists perform physical assessments? The "pro" side. *Can J Hosp Pharm* 2007;60(4):271-272.
9. Wilson B. Should pharmacists perform physical assessments? The "con" side. *Can J Hosp Pharm* 2007;60(4):272-3.

Scott E Walker, M. Sc. Pharm., FCSHP, est coordonnateur de la recherche et du contrôle de la qualité au Département de pharmacie et à la Division de pharmacologie clinique du Sunnybrook Health Sciences Centre et professeur agrégé de la Faculté de pharmacie de l'Université de Toronto, à Toronto (Ontario). Il est également rédacteur adjoint du *JCPH*.

Address correspondence to:

Scott E Walker
 Department of Pharmacy
 Room KB 333
 Sunnybrook Health Sciences Centre
 2075 Bayview Avenue
 Toronto ON
 M4N 3M5

courriel : scott.walker@sunnybrook.ca

