

**La métabolomique : questions, définition, enjeux, et application**

Docteur Jean-Charles Martin

INRA, UMR1260 «Nutriments Lipidiques et Prévention des Maladies Métaboliques»,

Marseille, F-13385 France ; INSERM, U476, Marseille, F-13385

France ; Univ Aix-Marseille 1, Univ Aix-Marseille 2, Faculté de Médecine,

IPHM-IFR 125, Marseille, F-13385 France

[jean-charles.martin@medecine.univ-mrs.fr](mailto:jean-charles.martin@medecine.univ-mrs.fr)

+33 491 294 094

**Mots clés :** métabolomique, chimiométrie, RMN, spectrométrie de masse, santé et pathologies

### **Résumé**

La métabolomique consiste en la mesure exhaustive de l'ensemble des métabolites présents dans les biofluides (sang, urine, salive, liquide cérébro-spinal) ou des extraits tissulaires, à l'aide de plate-forme analytiques puissantes (Résonance magnétique nucléaire à haut champ, spectrométrie de masse haute définition, principalement). Les données obtenues sont traitées par des méthodes statistiques à base de chimiométrie, et permettent la lecture d'empreintes biologiques caractéristiques d'états physiopathologiques. L'identification rétrospectives des métabolites les plus impliqués dans la rupture des équilibres métaboliques permet ensuite de déterminer quelles sont les voies et cibles métaboliques les plus caractéristiques des changements physiopathologiques étudiées. Ainsi, la détermination de l'état de santé d'individus ou de groupes d'individus ne dépend plus seulement de quelques biomarqueurs, mais de plusieurs centaines à plusieurs milliers de descripteurs. Une telle précision permet de détailler plus précisément l'origine de déséquilibres multifactoriels qui peuvent être à l'origine de maladies complexes (cancer, maladies cardiovasculaires,...). Les domaines d'applications sont considérables, du diagnostic, à l'examen de l'efficacité d'interventions pharmacologiques ou nutritionnelles, à la recherche d'effets secondaires de médicaments, au retentissement de l'activité des gènes au niveau phénotypique, etc. Cette approche n'en est encore qu'à ces débuts, mais il ne fait pas de doute qu'elle va connaître un développement considérable dans la prochaine décennie.

Améliorer la santé des individus revient à se poser la question de la précision avec laquelle on peut mesurer l'état de santé.

L'appréciation de l'état de santé et de son évolution au cours du temps repose sur la mesure d'un certain nombre de biomarqueurs pour lesquels des seuils définissant des états pathologiques ou à risque sont plus ou moins bien établis (ex du cholestérol sanguin). L'utilisation de ces biomarqueurs permet ainsi de juger de l'efficacité d'interventions sur l'état de santé des individus (par exemple, abaissement des TG sériques sous l'effet d'acides gras n-3 marins). En revanche, leur utilisation se heurte à des limitations importantes :

1. Les fluctuations physiologiques de l'état de santé se traduisent par la transition entre des états d'équilibre distinct. Chaque état se caractérise par un équilibre physiologique complexe et spécifique, mettant en jeu un ensemble considérable de régulations biologiques; en regard, la mesure d'un nombre restreint de biomarqueurs pour apprécier ces équilibres physiologiques complexes peut s'avérer réducteur et risque de ne pas refléter précisément ou avec insuffisamment de sensibilité chacun de ces états. Ainsi, l'appréciation de l'efficacité d'une intervention nutritionnelle et de son bénéfice peuvent être mésestimées si l'on ne s'en tient qu'à la mesure d'un nombre limité de marqueurs. Enfin, l'amélioration du statut de certains marqueurs ne reflète pas nécessairement un bénéfice plus global pour les individus.
2. Les fluctuations de valeur des biomarqueurs « classiques » permettent de diagnostiquer un état physiologique, mais ils sont rarement capables de déceler des déséquilibres précoces qui sont à l'origine des dérives pathologiques. Etre capable d'évaluer ces désordres physiologiques précoces et mineurs pourrait s'avérer précieux pour proposer à temps des stratégies d'interventions, alors que leur mise en œuvre à un stade plus avancé pourrait compromettre l'efficacité de ces stratégies.

L'utilisation d'une méthode d'évaluation globale de l'équilibre physiologique apparaît comme la stratégie idéale pour évaluer l'ensemble des perturbations engendrées par les pathologies et de leur amélioration par les traitements (médicaments ou alimentation). Des technologies ont été récemment développées dans ce sens. Ainsi, la métabolomique (Figure 1) donne la description détaillée de la composition en métabolites des fluides biologiques, des tissus et des cellules. Cette approche permet (figure 2 et figure 3):

- **d'identifier des biomarqueurs précoces** du développement de pathologies **et de diagnostiquer des perturbations** associées
- **de préciser la fonction de gènes** par l'identification de biomarqueurs associés.

On estime entre  $2 \cdot 10^6$  à  $10^7$  le nombre de métabolites dans notre organisme, et il semble irréaliste de vouloir en faire une analyse simultanée. En revanche, le plasma/sérum ou l'urine sont des fluides facilement accessibles et utilisables pour une étude du métabolome (ensemble des métabolites). Par exemple, l'analyse du plasma humain par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) permet la détection d'environ 2000 métabolites différents utilisables à des fins diagnostiques. Le couplage de ces moyens analytiques performants avec des logiciels de traitements bio-informatiques puissants (*chemométrie*) permet l'interprétation des observations (figure 2 et figure 3):

- **Le suivi de l'état de santé** des individus au cours du temps (cartographie métabolique des individus ou des groupes d'individus)
- **L'évaluation des frontières bénéfiques/risques** d'une intervention nutritionnelle voire pharmacologique et **la mesure de son efficacité.**
- **Le diagnostic individuel** de l'efficacité d'une intervention.

L'emploi de la métabolomique comme outil d'évaluation globale pour la santé d'un traitement ou d'une pathologie a véritablement émergé au tournant du siècle (2, 4). L'une des

raisons primordiales qui ont conduit au recours à cette approche est que les méthodes de génomique et de protéomique sont insuffisantes pour expliquer les phénotypes, car la seule mesure de l'activité des gènes ou des quantités de protéines ne se reflètent pas nécessairement au niveau phénotypique (Figure 4). De surcroît, la génomique comme la protéomique n'intègrent pas l'interaction avec les génomes des organismes symbiotiques comme le microbiote intestinal. A l'inverse, les profils métaboliques résultent des modifications d'activité biologique qui interviennent aux niveaux inférieurs d'organisation du vivant (gènes, protéines, génome symbiotique,...), et leur lecture permet de déterminer au mieux les phénotypes. Egalement, La métabolomique permet ainsi de constituer un lien entre génotype et phénotype (2) (3, 5).

A titre d'exemple, la métabolomique a été testée comme alternative non-invasive à l'angiographie pour détecter les patients atteints de pathologie coronarienne. Le métabolome de sérums de patients exempts de la pathologie a été comparé à celui de sérums de patients atteints de coronaropathie par RMN et analyse statistique multivariée (1). La coronaropathie a pu être diagnostiquée chez plus de 90 % des patients, mais également la sévérité de la pathologie (pronostic). Ce type d'approche diagnostic, aisé, non invasif et rapide, peut ainsi permettre de proposer une réponse thérapeutique ou nutritionnelle adaptée.

En conclusion, l'approche métabolomique, bien que naissante dans le domaine biomédical, constitue un outil extrêmement précis permettant de valider l'impact d'interventions nutritionnelles ou pharmacologique sur les populations mais aussi sur les individus. Elle permet aussi bien d'en évaluer le bénéfice que le risque potentiel, et d'en déterminer les modes d'action au niveau moléculaire. Elle pourrait également permettre de

constituer un mode de diagnostic non invasif et de trouver des biomarqueurs précoces de pathologies.

## Références

1. **Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HW, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, and Grainger DJ.** Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using <sup>1</sup>H-NMR-based metabonomics. *Nat Med* 8: 1439-1444, 2002.
2. **Fiehn O.** Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 48: 155-171, 2002.
3. **Holmes E, Nicholson JK, and Tranter G.** Metabonomic characterization of genetic variations in toxicological and metabolic responses using probabilistic neural networks. *Chem Res Toxicol* 14: 182-191, 2001.
4. **Robertson DG, Reily MD, Sigler RE, Wells DF, Paterson DA, and Braden TK.** Metabonomics: Evaluation of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Pattern Recognition Technology for Rapid in Vivo Screening of Liver and Kidney Toxicants  
10.1093/toxsci/57.2.326. *Toxicol Sci* 57: 326-337, 2000.
5. **Urbanczyk-Wochniak E, Luedemann A, Kopka J, Selbig J, Roessner-Tunali U, Willmitzer L, and Fernie AR.** Parallel analysis of transcript and metabolic profiles: a new approach in systems biology. *EMBO Rep* 4: 989-993, 2003.

### **Légendes des figures**

**Figure 1.** Situation de la métabolomique dans le fil des sciences en « omiques ». Cette approche permet d'intégrer les changements qui surviennent en amont, du gène aux protéines, et décrit au près les phénotypes.

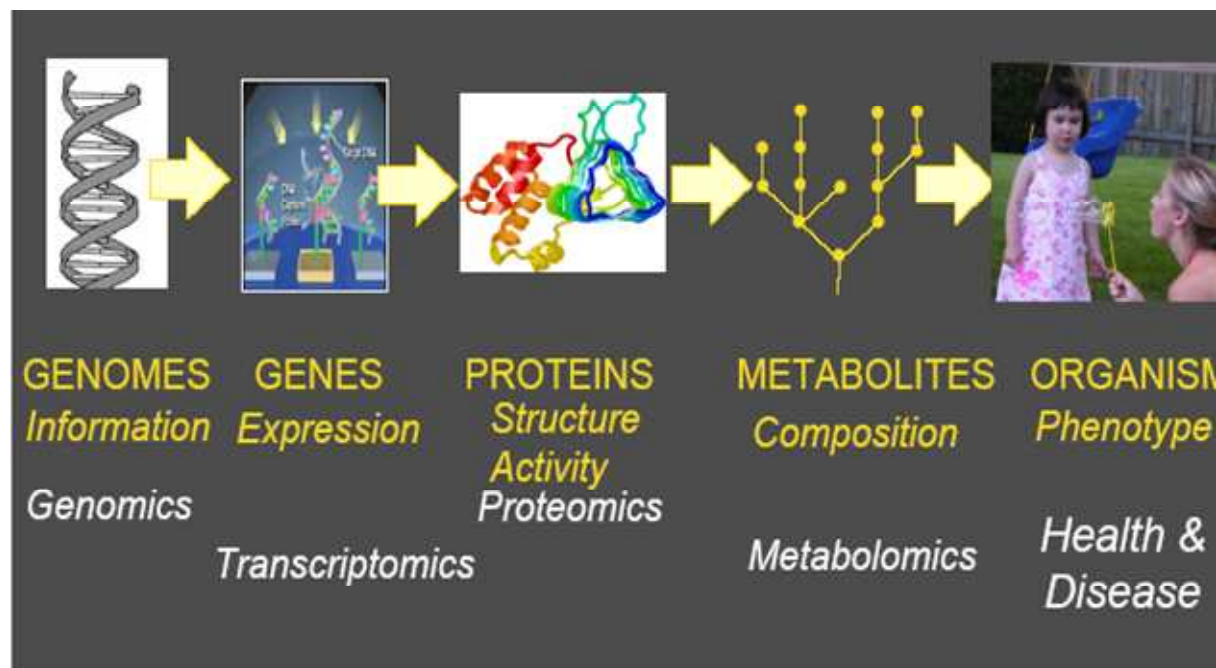
**Figure 2.** Schéma descriptif d'une analyse métabolomique.

**Figure 3.** Champs d'applications possibles de la métabolomique.

**Figure 4.** Transcription de l'information biologique au travers des systèmes d'organisation du vivant.



**Figure 1**



*D'après Bruce German, UCDA*

Figure 2

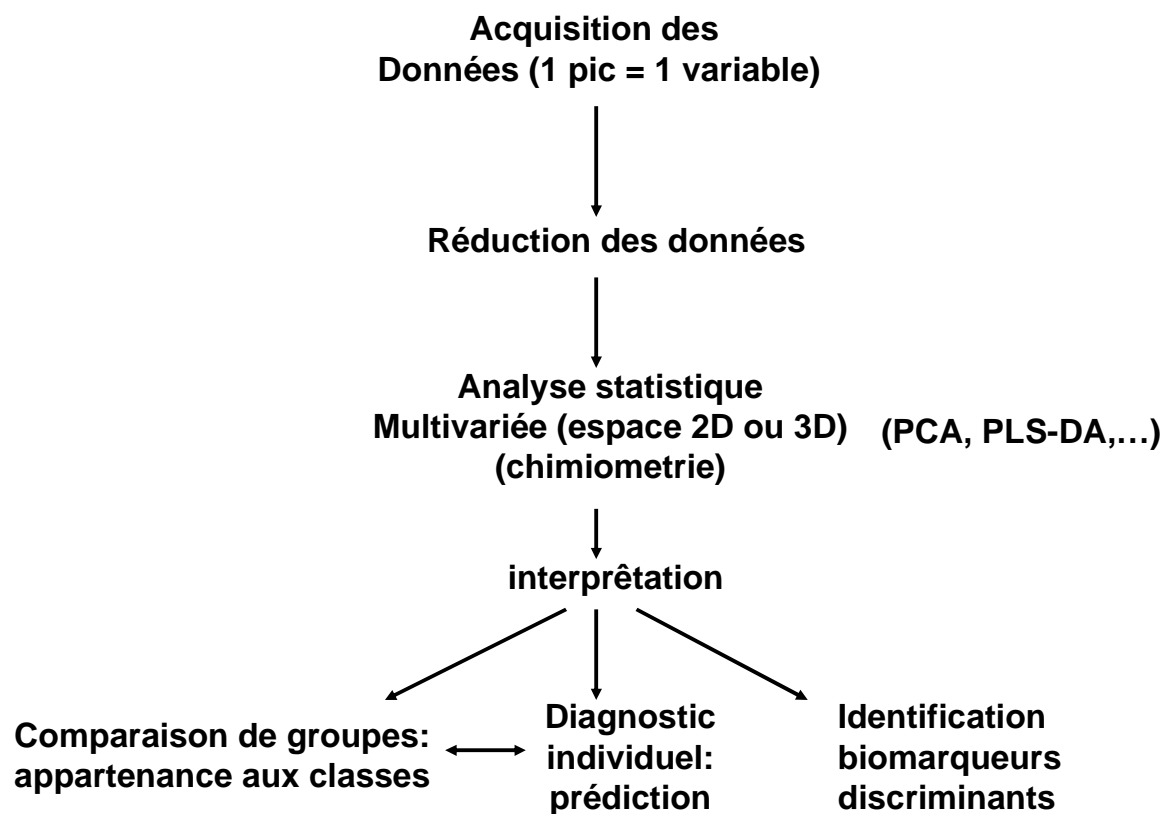


Figure 3

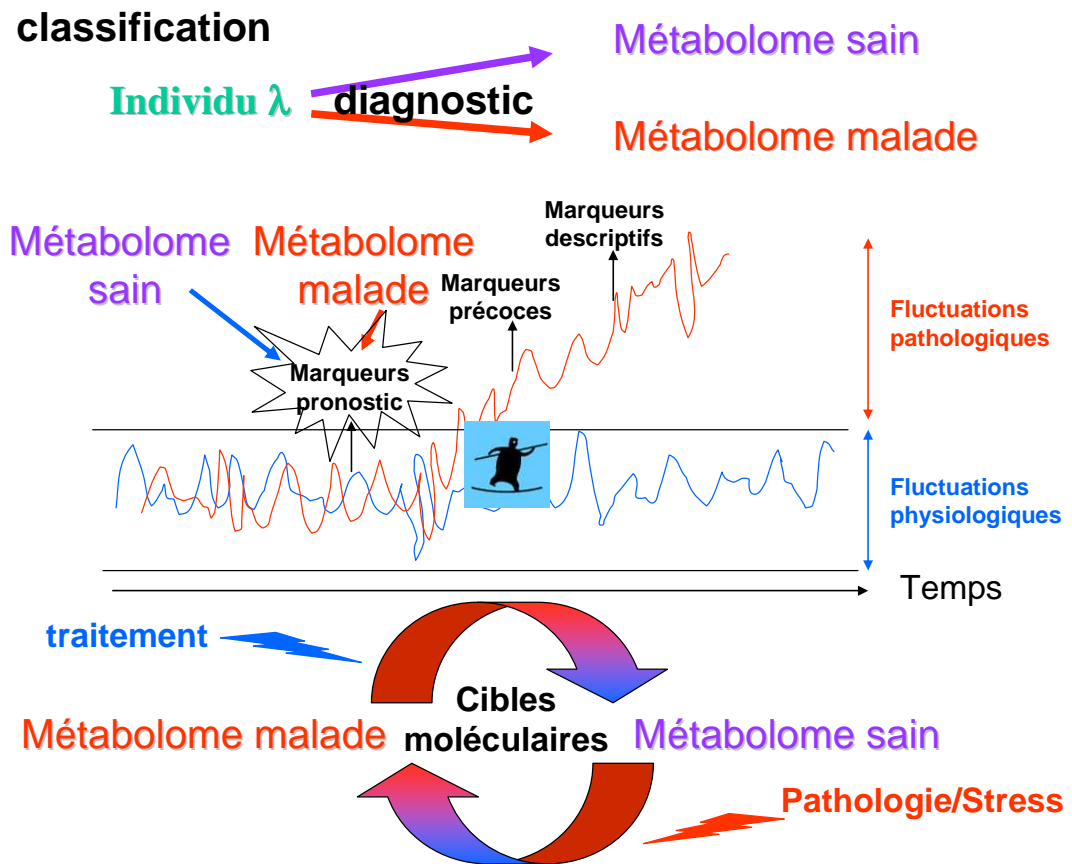


Figure 4.

