



Revue générale

Phénotypage métabolique par résonance magnétique nucléaire pour l'évaluation périopératoire et en réanimation



Nuclear magnetic resonance based metabolic phenotyping for patient evaluations in operating rooms and intensive care units

B.J. Blaise^{a,*}, A. Gouel-Chéron^a, B. Floccard^a, G. Monneret^c, F. Plaisant^b, D. Chassard^d, E. Javouhey^e, O. Claris^b, B. Allaouchiche^a

^aService de réanimation, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^bService de néonatalogie, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

^cLaboratoire d'immunologie cellulaire, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^dService d'anesthésie et de réanimation, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

^eService de réanimation pédiatrique, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 13 juin 2013

Accepté le 2 décembre 2013

Disponible sur Internet le 20 janvier 2014

Mots clés :

Phénotypage métabolique

Résonance magnétique nucléaire

Biomarqueurs

Réseau métabolique

Anesthésie

Réanimation

Keywords:

Metabolic phenotyping

Nuclear magnetic resonance

Biomarkers

Metabolic network

Anaesthesiology

Intensive care medicine

RÉSUMÉ

Le phénotypage métabolique consiste à identifier des variations fines et coordonnées du métabolisme en réponse à un stimulus physiopathologique. Diverses techniques d'analyse chimique, dont la résonance magnétique nucléaire (RMN), autorisent la quantification en parallèle d'un nombre conséquent de métabolites. L'analyse statistique des spectres issus de ces analyses permet de comparer les échantillons et de déterminer le phénotype métabolique correspondant à un effet étudié. Cette approche conduit à l'identification de biomarqueurs candidats et l'extraction d'un réseau métabolique perturbé conduisant à la génération d'hypothèses biochimiques (compréhension physiopathologique, élément diagnostique, cible thérapeutique...). En anesthésie-réanimation cette approche pourrait évaluer, surveiller ou dépister des situations potentiellement à risque, optimisant ainsi la prise en charge péri- et postopératoire des patients. Cette revue générale détaille les bases physico-chimiques et statistiques des approches de phénotypage métabolique par RMN, avant d'évoquer les applications déjà réalisées en anesthésie-réanimation, et de conclure par des applications potentiellement intéressantes pour l'évaluation périopératoire et en réanimation des patients, du nouveau-né à l'adulte.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Metabolic phenotyping consists in the identification of subtle and coordinated metabolic variations associated with various pathophysiological stimuli. Different analytical methods, such as nuclear magnetic resonance, allow the simultaneous quantification of a large number of metabolites. Statistical analyses of these spectra thus lead to the discrimination between samples and the identification of a metabolic phenotype corresponding to the effect under study. This approach allows the extraction of candidate biomarkers and the recovery of perturbed metabolic networks, driving to the generation of biochemical hypotheses (pathophysiological mechanisms, diagnostic tests, therapeutic targets...). Metabolic phenotyping could be useful in anaesthesiology and intensive care medicine for the evaluation, monitoring or diagnosis of life-threatening situations, to optimise patient managements. This review introduces the physical and statistical fundamentals of NMR-based metabolic phenotyping, describes the work already achieved by this approach in anaesthesiology and intensive care medicine. Finally, potential areas of interest are discussed for the perioperative and intensive management of patients, from newborns to adults.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benjamin.blaise@chu-lyon.fr (B.J. Blaise).

1. Introduction

Le phénotypage métabolique, aussi appelé métabolomique ou métabonomique, consiste à identifier des variations simultanées du métabolisme en réponse à divers stimuli (modifications physiologiques, pathologies, prises toxiques ou médicamenteuses...) à partir de l'analyse statistique de données biochimiques [1]. Le métabolisme regroupe l'ensemble des composés de bas poids moléculaires (typiquement < 1 kDa) qui sont les substrats et produits des réactions enzymatiques d'un organisme vivant, aussi appelé métabolome. Celui-ci est en interaction avec les différents niveaux d'information de notre organisme (ADN-génome, ARN-transcriptome, protéines-protéome), mais aussi avec l'environnement extérieur par l'intermédiaire de mécanismes régulateurs. Diverses approches de chimie analytique (spectroscopie par résonance magnétique nucléaire [RMN] et spectrométrie de masse principalement) permettent une quantification en parallèle de nombreux métabolites, dont la liste est fonction des seuils de détection et de résolution de chaque technique. La RMN est une technique de caractérisation biochimique basée sur l'observation de la relaxation du spin nucléaire (propriété quantique du noyau des atomes) lors de son interaction avec un champ magnétique externe et des impulsions de radiofréquence. La spectrométrie de masse est quant à elle une technique de caractérisation biochimique basée sur la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions), issues d'un processus de fragmentation de molécules mères, en fonction de leur rapport masse/charge. Il est ainsi possible d'obtenir des caractérisations biochimiques d'échantillons biologiques humains (aussi appelé « profil ou signature métabolique ») pouvant être comparées afin d'identifier des éléments distinctifs de certains états physiopathologiques (phénotype métabolique). Le métabolisme humain comporte plusieurs milliers de métabolites. L'objectif du phénotypage métabolique est d'identifier les voies métaboliques perturbées par un processus physiopathologique.

En anesthésie-réanimation, le phénotypage métabolique pourrait être une approche très utile dans toute la période périopératoire : screening préopératoire afin d'évaluer le risque chirurgical et l'identification d'états pathologiques quiescents, suivi périopératoire et prise en charge globale en réanimation, quel qu'en soit le motif d'admission. Cette technologie pourrait ainsi évaluer l'adéquation de la perfusion d'organe et le risque ou la survenue de complications.

Nous décrivons brièvement les techniques de profilage métabolique par RMN puis les outils statistiques permettant l'établissement d'un phénotype métabolique, l'identification des voies métaboliques perturbées et la validation de ces résultats. Nous commenterons enfin les résultats à visée médicale déjà obtenus par phénotypage métabolique avant de nous focaliser sur les apports que cette approche pourrait apporter pour la prise en charge périopératoire et en réanimation des patients, du nouveau-né à l'adulte. Les principaux termes spécifiques au phénotypage métabolique sont repris dans un glossaire.

2. Phénotypage métabolique par résonance magnétique nucléaire

2.1. Analyse biochimique par résonance magnétique nucléaire

La RMN est une technique d'analyse chimique basée sur l'interaction entre un champ magnétique externe et une propriété quantique intrinsèque des noyaux des atomes, le spin. Elle utilise des spectromètres de RMN, c'est-à-dire des aimants à champs permanents plongés dans des liquides de refroidissement (hélium

et azote liquides). Ces appareils onéreux sont jusqu'à présent restés cantonnés aux laboratoires de recherche, mais de nombreux projets en France et à l'étranger visent à intégrer les spectromètres RMN dans la pratique clinique quotidienne.

Le processus physique consiste à faire sortir le spin de sa position d'équilibre dans le champ magnétique externe par l'intermédiaire d'émissions de radiofréquences, le signal RMN correspondant au signal émis par le spin lors de son retour à l'équilibre. Alors que la radiologie utilise en IRM une reconstruction basée sur le signal des noyaux d'hydrogène de la molécule d'eau, le phénotypage métabolique tente de s'affranchir du signal de l'eau des échantillons afin de se focaliser sur les composés de bas poids moléculaires présents dans tous les échantillons biologiques. Le métabolisme humain est estimé à plusieurs milliers de métabolites. Lors d'une expérience de phénotypage métabolique, les métabolites détectés sont très variables et dépendent de la technique analytique choisie ainsi que des échantillons considérés.

La RMN effectue un dosage simultané et semi-quantitatif des métabolites présents dans les échantillons. Le signal RMN est additif pouvant conduire à la superposition de signaux, avec une sensibilité de détection autour de 10 $\mu\text{mol/L}$. L'intensité croissante du champ magnétique des spectromètres (14 à 23 T) augmente la résolution du signal et ainsi améliore les capacités de détection. En comparaison, les limites de détection en spectrométrie de masse sont de 5 nmol/L, ouvrant un éventail métabolique plus important.

Cette relative faiblesse de la RMN en sensibilité est balayée par plusieurs éléments. Tout d'abord, la très haute connectivité du réseau métabolique laisse supposer que des variations sur un métabolite difficilement identifiable par RMN auront des conséquences sur d'autres composés dont les variations seront détectables. Ensuite, la RMN permet une conservation de l'échantillon sans déstructuration, en n'utilisant que de faibles quantités (200 μL de sérum ou 400 μL d'urine). Les deux techniques d'analyse chimique sont donc complémentaires et de nombreux développements technologiques (intensité des champs magnétiques, instrumentation, couplage avec des approches chromatographiques...) et méthodologiques (séquences d'acquisition, outils statistiques...) repoussent les limites de détection, conduisant à une caractérisation toujours plus exhaustive du métabolome.

Prenant en compte les délais de préparation et l'acquisition RMN en elle-même, le temps moyen d'une acquisition RMN évolue entre 15 et 30 minutes. Différents protocoles unidimensionnels permettent de s'intéresser spécifiquement à différentes classes de métabolites (échantillon de sérum humain en Fig. 1). D'autres expériences à plus de deux dimensions permettent de réaliser une attribution structurale, c'est-à-dire d'identifier à quels métabolites appartiennent les pics observés sur le spectre RMN grâce aux interactions physico-chimiques entre les noyaux d'un même métabolite. La RMN apparaît ainsi comme une technique de choix pour appréhender le métabolisme. Deux catégories d'échantillons peuvent être utilisées : les biofluides (particulièrement le sérum sanguin et l'urine) [2], mais aussi des échantillons semi-solides comme les biopsies ou les cultures cellulaires [3–5].

Dans tous les cas, les techniques de prélèvements, conservation, préparation et acquisition des échantillons doivent prémunir des risques de dégradation des échantillons (conservation et stockage rapide, limitation des cycles de décongélation) et être reproductibles [6,7].

Les spectres RMN ainsi enregistrés sont un ensemble à haute densité d'information métabolique dont l'étude nécessite le recours à des approches statistiques afin d'identifier des variations subtiles et coordonnées reflétant des réarrangements du métabolisme en rapport avec une condition physiopathologique.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2745661>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2745661>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)