

Biochimie de l'homme sain

Cours destiné aux étudiants de 3ème année médecine
Année universitaire 2021-2022

Objectifs du cours

- Connaître l'importance des marqueurs biologiques dans le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique.
- Identifier les facteurs de variations physiologiques intra et inter-individuelles d'un marqueur biologique.
- Représenter graphiquement le profil de distribution des valeurs de référence d'un marqueur biologique.

Plan du cours

- I. Introduction**
- II. Définition d'un marqueur biologique**
- III. Comment un paramètre biochimique devient un marqueur ?**
- IV. Intérêt des biomarqueurs**
- V. Critères de qualité des marqueurs biologiques**
- VI. Facteurs de variation d'un biomarqueur**
- VII. valeurs de références**
- VIII. Conclusion**

I. Introduction

La biochimie clinique est une discipline de la biologie médicale qui étudie les marqueurs biochimiques ou biologiques. Elle connaît depuis des années un développement considérable en rapport avec les progrès des connaissances fondamentales des mécanismes des maladies et des méthodes de chimie analytique. L'utilisation de ces marqueurs sort du cadre de l'homme malade pour s'intéresser à l'homme sain, soit pour définir son état physiologique ou sa prédisposition aux maladies, soit pour des études d'impact de l'environnement.

La nature de ces marqueurs est extrêmement variable et reflète toutes les catégories de molécules biologiques existantes, il peut s'agir d'un élément minéral (sodium, potassium, calcium...), d'un composé organique simple (glucose, cholestérol...), ou de molécules biologiques plus complexes, principalement des protéines.

Le biomarqueur est un examen rapide à prescrire pour le clinicien, facile à répéter, et son caractère numérique suggère une notion d'objectivité et d'exactitude que n'ont pas la plupart des symptômes et signes cliniques recherchés lors de l'évaluation d'un patient.

II. Définition d'un biomarqueur

Selon le NIH (National Institutes of Health), un biomarqueur (ou marqueur biologique) est "une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur des processus physiologiques, ou pathologiques ou de l'action des médicaments".

Un biomarqueur est donc un composé dont les teneurs chez un ensemble homogène de malades, sont statistiquement très éloignés de celles d'un ensemble de sujets sains, donnant un caractère discriminant à sa mesure. Cependant, cette différence n'est que statistique et par conséquent les faux positifs et les faux négatifs ne peuvent être évités.

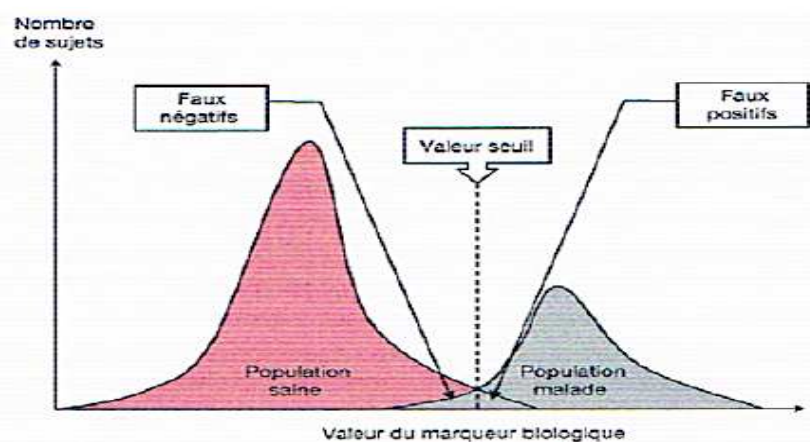


Figure 1 : Un biomarqueur permet de différencier statistiquement une population saine d'une population malade avec toutefois fréquemment la présence de faux positifs et de faux négatifs.

Ce biomarqueur peut être n'importe quel indicateur biologique mesurable. Par exemple, les biomarqueurs peuvent être cellulaires ou moléculaires (ADN, ARN, protéines, métabolites). Ils sont mesurés à partir d'une biopsie tissulaire ou d'un fluide biologique (sang, urine, LCR, salive....).

Ces biomarqueurs peuvent être :

- Quantitatifs : la concentration du biomarqueur est déterminée avec autant d'exactitude possible.
- Qualitatifs : détection de la présence ou l'absence du biomarqueur dans l'échantillon analysé.

III. Comment un paramètre biochimique devient un marqueur ?

Il existe de nombreux mécanismes qui peuvent faire varier une constante biologique lors d'une maladie et permettre son utilisation comme marqueur.

- Pour **les métabolites**, en dehors des excès de synthèse ou de catabolisme, il peut s'agir :
 - d'une anomalie d'un transporteur membranaire empêchant son entrée dans les tissus : donc son accumulation dans le plasma. Exp le glucose lors du diabète.
 - baisses importantes d'activités enzymatiques acquises ou héréditaires qui entraînent une accumulation tissulaire et périphérique du métabolite non utilisé. Il passe alors par des voies mineurs du métabolisme qui, devenant prépondérantes, produisent des quantités inhabituelles de métabolites rares.
- Les **teneurs en protéines** peuvent varier aussi pour de multiples raisons :
 - anomalies de synthèse par dérégulation de l'expression de leur gène,
 - anomalies de maturation,
 - modifications sous l'action d'un excès de métabolites réactifs comme lors de la glycation,
 - accélération de leur destruction.

Un mécanisme général aboutissant à une augmentation plasmatique du taux de certaines protéines est la cytolysse, mécanisme au cours duquel la **membrane cellulaire** laisse sortir les protéines et parfois éclate. Le dosage d'une protéine, souvent une enzyme, particulièrement abondante dans un tissu particulier, permettra alors un diagnostic spécifique du tissu atteint. exp : les transaminases lors de la cytolysse hépatique.

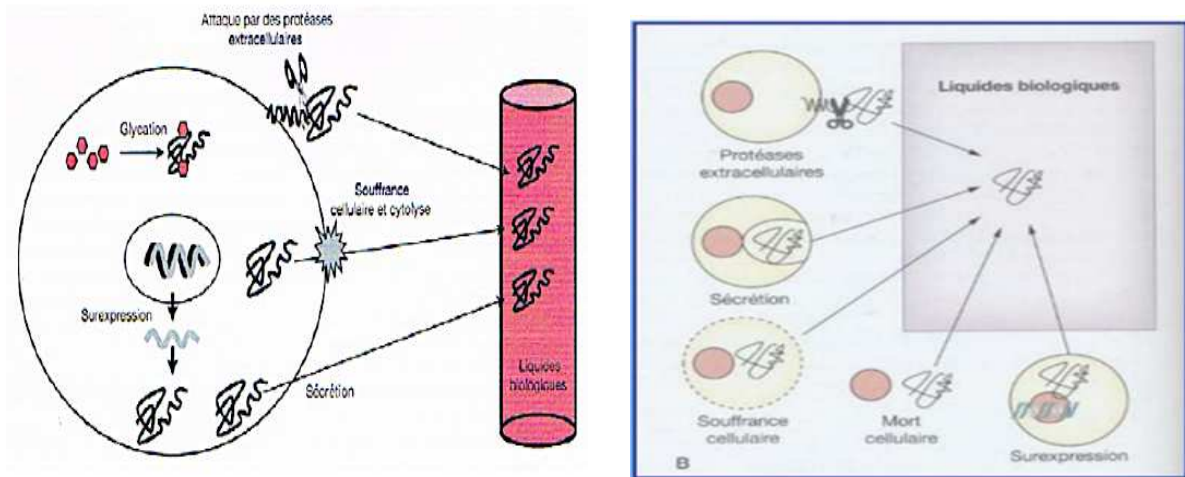


Figure 2: Quelques mécanismes pouvant expliquer la variation d'un marqueur de type métabolite ou protéine (B).

IV. Intérêt des biomarqueurs

Les biomarqueurs sont utilisés dans la recherche et la pratique clinique pour :

1. **Le dépistage :** détection de pathologies chez des sujets apparemment sains
Ce dépistage peut être **systematique** : offert à chaque personne dans un contexte bien défini tel que l'hypothyroïdie congénitale
Ou ciblé : effectué pour des personnes ou des populations considérées comme étant à risque élevé d'exposition à une maladie. Ex le cancer du sein.
2. **Le diagnostic :** leur dosage aide le clinicien à confirmer ou infirmer un diagnostic. Ces marqueurs peuvent être rapides, perturbés dès le début de la maladie ou lent (persistent plusieurs semaines après le début de la maladie). Leur analyse permettra de préciser l'évolution de la maladie.
3. **L'Evolution de la maladie :** suivi de la cinétique d'un biomarqueur : son apparition, son augmentation jusqu'à atteindre un maximum puis son retour à la normale ou sa disparition.
4. **Le suivi thérapeutique:** les biomarqueurs permettent de suivre l'efficacité d'un traitement pour en moduler la dose et la durée exp Hémoglobine glyquée.
5. **Le pronostic :** Ils permettent d'établir un score de gravité et de prédire la rapidité d'évolution et les chances de guérison.
6. La production des médicaments plus sûrs en prédisant plus tôt le potentiel d'effets indésirables,
7. Permettent aux chercheurs d'avoir une vision globale des événements et des changements qui se produisent en permanence au sein d'une cellule.

V. Critères de qualité des marqueurs biologiques

Un marqueur biochimique devrait être un composé :

- Libéré à partir d'un tissu, d'un organe ou d'une cellule.
- Facilement accessible dans un liquide biologique.

- Dont les teneurs chez les malades sont statistiquement très éloignées de celles des sujets sains (sensible et spécifique).
- Dont le dosage devrait être fiable, facile à mettre en œuvre, rapide et peu onéreux.
- Dont la mesure est utile au diagnostic, à la surveillance des populations à risque, à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et à l'établissement du pronostic.

Enfin, un biomarqueur est considéré comme cliniquement utile s'il apporte une information en supplément de l'évaluation clinique, s'il raccourcit le délai du diagnostic ou de la décision thérapeutique.

VI. Facteurs de variation d'un biomarqueur

L'interprétation par le clinicien du taux d'un biomarqueur nécessite de connaître les variations physiologiques de ce paramètre.

Un biomarqueur peut varier :

➤ **chez le même individu (variation intra-individuelle)** selon :

- L'état de jeun ou post prandial
- Le stress
- Le nycthémère
- L'activité physique
- La saison
- La prise de médicaments.....

➤ **D'une personne à l'autre (variation interindividuelle)** selon :

- L'âge
- Le sexe
- L'ethnie
- La taille
- Le poids
- les habitudes toxiques : Tabac, alcool....
- les habitudes alimentaires
- la grossesse
- la ménopause

➤ **Variations analytique** : elles peuvent se voir :

- à l'étape pré-analytique (exp prélèvement le matin à jeun pour éviter l'effet du rythme nycthéméral et des repas)
- a l'étape analytique (techniques de mesure, sa reproductibilité, sa sensibilité, sa spécificité).

Variations pré-analytiques	Conservation du prélèvement, anticoagulant, délai d'acheminement, mode de transport, période de la prise de sang, bonne identification du tube
Variations analytiques	Variations pré-instrumentales : prise d'échantillon, de réactifs, température variations instrumentales : longueur d'onde, détecteur ... Précision intra-sérielle, inter-sérielle, inter-laboratoire
Variations biologiques	Variations intra-individuelles : repas, rythmes nycthéméraux, stress, exercice variations inter-individuelles : taille, poids, sexe, âge, grossesse, environnement, habitudes (tabac, alcool ...)

VII. valeurs de références

Les valeurs de références sont des valeurs déterminées chez des individus bien sélectionnés et dont les facteurs de variation sont bien contrôlés dit « population de référence ». La valeur de référence du marqueur est théoriquement la valeur seuil qui permet de discriminer une population saine d'une population malade.

L'intervalle de référence correspondant à 95% des valeurs observées sur une population supposée en bonne santé (moyenne \pm 2 écarts type). C'est une valeur de décision pour chaque examen. Le médecin utilise cette valeur ou cet **intervalle** pour déterminer si le résultat d'un examen donné est positif ou négatif.

La valeur d'un biomarqueur dans une population de référence présente une distribution gaussienne (en cloche). La présence de faux négatifs et faux positifs ne peut pas être évitée.

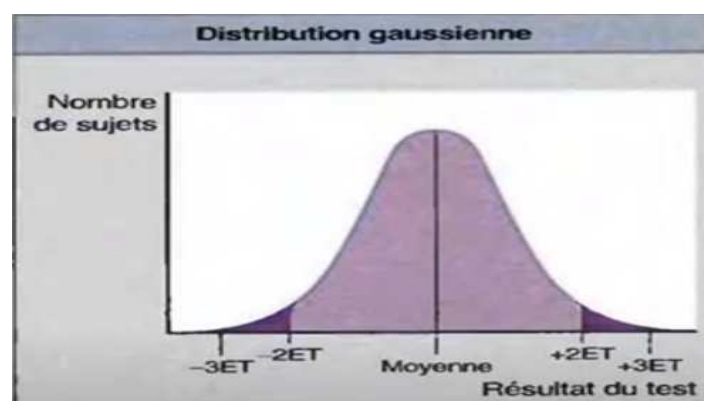


Figure 3. Distribution gaussienne d'une valeur de référence.

VIII. Conclusion

Les biomarqueurs sont très largement utilisés en médecine et sont devenus en quelques décennies des outils indispensables dans de nombreux domaines de la prise en charge tant au plan de la prévention, de la décision thérapeutique que du pronostic.

Chaque nouvelle approche, chaque nouveau marqueur méritera d'être évalué, comparé aux autres biomarqueurs disponibles de manière à trouver sa place. Il est intéressant de noter

qu'il y a de la place pour plusieurs biomarqueurs tant que le biomarqueur très spécifique et très sensible d'une pathologie sans chevauchement entre les populations saines et la population malade n'a pas été identifié.

Ces nouveaux marqueurs amènent de plus en plus d'information pouvant se substituer à d'autres investigations plus longues et plus chères.

Références bibliographiques

- J-L Beaudoux, G Durand. Biochimie médicale. 2e édition. Paris : Médecine Sciences publications Lavoisier ; 2011.
- Dan Longrois, Jean Guglielminotti. Les biomarqueurs : pourquoi la « quête du Graal » est difficile ? MAPAR 2013.
- Philippe MONTRAVERS, E. KANTOR, C. de TYMOWSKY, A. YOUNES, S. YUNG. Biomarqueurs : une aide à la décision ? MAPAR 2019.