

LA MÉTABOLOMIQUE CLINIQUE :

UNE APPROCHE NOVATRICE VERS UNE MÉDECINE PRÉVENTIVE ET PERSONNALISÉE

CAMPAS M (1, 2)*, SCHOUMACHER M (1, 2, 3)*, CIRILLO A (1, 2), LE GOFF C (1, 2, 3),
DE TULLIO P (1, 2), CAVALIER E (1, 2, 3)

RÉSUMÉ : Dans le but d'améliorer notre système de santé, il est indéniable que l'avenir de la médecine moderne doit se porter sur une approche plus préventive et personnalisée, basée, notamment, sur les caractéristiques individuelles propres au patient. Dans cette optique, la métabolomique clinique, qui s'intéresse aux métabolites, apparaît comme une approche particulièrement intéressante et prometteuse. En effet, cette science est le reflet des stimuli internes et externes que reçoit un individu et permet donc de capturer son état physiologique et/ou pathologique. Proche du phénotype, elle représente l'interface entre le patient, ses gènes et son environnement au sens large. Sa nature translationnelle nécessite la conjonction de plusieurs expertises, tant au niveau analytique que biostatistique et clinique. Combinée à d'autres données, elle permet de générer des modèles prédictifs ou diagnostiques utiles pour détecter précocement et suivre des pathologies, en tenant compte, notamment, des caractéristiques individuelles des patients. Il reste, bien entendu, de nombreux obstacles et défis à relever pour que la métabolomique passe dans la pratique clinique. Cependant, il apparaît évident que cette approche novatrice trouvera, dans les années à venir, sa place parmi les outils à disposition des cliniciens dans une vision préventive et plus personnalisée de la prise en charge du patient.

MOTS-CLÉS : *Métabolomique clinique - Médecine personnalisée - Prévention - Biomarqueur - Bioinformatique*

CLINICAL METABOLOMICS : AN INNOVATIVE APPROACH TOWARDS PREVENTIVE AND PERSONALIZED MEDICINE

SUMMARY : In order to improve our healthcare system, it is undeniable that the future of modern medicine must focus on a more preventive and personalized approach, notably based on the individual characteristics specific to each patient. In this perspective, clinical metabolomics, which focuses on metabolites, emerges as a particularly interesting and promising approach. Indeed, this science reflects the internal and external stimuli received by an individual, thus capturing their physiological and/or pathological state. Close to the phenotype, it represents the interface between the patient, their genes, and their environment in the broadest sense. Its translational nature requires the conjunction of several expertise areas, both in analytical, biostatistical, and clinical levels. Combined with other data, it allows the generation of predictive or diagnostic models useful for early detection and monitoring of pathologies, taking into account notably the individual characteristics of patients. There are, of course, many obstacles and challenges to overcome for metabolomics to transition into clinical practice, but it is evident that this innovative approach will, in the years to come, find its place among the tools available to clinicians in a more personalized vision of patient care.

KEYWORDS : *Clinical metabolomics - Personalized medicine - Prevention - Biomarker - Bioinformatics*

INTRODUCTION

En 2022, l'espérance de vie en Belgique était de 81,7 ans, soit environ 5 ans de plus depuis les années 2000 (<https://statbel.fgov.be>). Elle n'a cessé d'augmenter dans notre pays au cours des vingt dernières années, à l'exception de la période comprenant l'épidémie de la COVID-19. Cet indicateur est important car il est, notamment, le reflet de l'efficacité de notre système de santé publique et de son évolution. Mais vivre plus vieux n'est pas le seul challenge de la médecine moderne car maintenir une bonne qualité de vie fait également partie de ses priorités. Les améliorations constantes apportées

dans ce domaine sont particulièrement liées à la découverte de nouvelles thérapies et à une politique de prévention plus importante. Les améliorations concernent également un changement de paradigme dans la manière d'aborder la prise en charge et le suivi du patient avec, notamment, la mise en place d'indicateurs fiables menant à des actions médicales préventives et réactives plus pertinentes et adaptées.

Cette évolution se caractérise par une approche plus centrée sur l'individu et moins sur une population : la médecine personnalisée ou de précision. Fondée sur le principe qu'un individu possède des caractéristiques uniques au niveau moléculaire, physiologique, exposition environnementale et habitude comportementale, la médecine personnalisée vise à mettre en place des interventions médicales guidées par ces nuances et propriétés propres à chaque patient (1). Sa mise en œuvre nécessite d'obtenir des informations sur le trio que représente le patient, la pathologie dont il souffre et le traitement qui sera installé et évalué. Son apparition et son développement ont été facilités, notamment, par les progrès en termes d'analyse de données de grande dimensionnalité, aussi appelées «big data», et de

(1) Groupe de Métabolomique Clinique (CliMe), ULiège, Belgique.

(2) Centre de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULiège, Belgique.

(3) Département de Chimie clinique, ULiège, Belgique.

(*) Campas M. et Schoumacher M. ont contribué de manière égale à cet article.

l'intelligence artificielle, mais également par l'essor des sciences « omiques ». En effet, ces sciences visent à caractériser, le plus globalement possible, un système biologique du point de vue de son génome (génomique), transcriptome (transcriptomique), protéome (protéomique) et métabolome (métabolomique) et à avoir, ainsi, une vision plus holistique des individus dans leur environnement de vie (2). Grâce à cela, le monde médical peut désormais prendre davantage conscience de l'importante variabilité et complexité inter-individuelle présente dans les processus physiologiques, et davantage encore pathologiques. Cette approche doit permettre d'adapter les stratégies de prévention et de traitement à chaque patient, laissant la place à une approche pro-active et précise afin de préserver la santé et la qualité de vie sur le long terme.

Dans cet article, nous allons nous focaliser sur la métabolomique clinique et discuter de l'intérêt de cette approche dans le contexte d'une médecine personnalisée et préventive basée sur l'utilisation de données multivariées, d'outils biotechnologiques et bio-informatiques modernes. Nous discuterons également de la manière dont cette approche pourrait être intégrée dans la pratique clinique et dans la chimie clinique.

POURQUOI LA MÉTABOLOMIQUE EN MÉDECINE PERSONNALISÉE ?

Les sciences dites « omiques » représentent une approche intégrée et holistique de l'étude des systèmes biologiques complexes et forment un continuum à l'échelle moléculaire de la machinerie et des outils dont un organisme a besoin pour fonctionner. Ce cheminement s'étend de l'étude des gènes qui fixent les limites de ce qui peut se faire, de leur expression à la formation des protéines, pour finir par les métabolites qui représentent au mieux l'aspect fonctionnel des organismes (Figure 1).

Lorsque l'on pense à individualiser les patients et à les caractériser, l'étude du génome apparaît d'emblée comme la plus pertinente. Il semble, en effet, possible de prédire le risque pour un individu de développer une maladie grâce aux scores de risques polygéniques, ou d'avoir un regard pronostique grâce à l'étude de l'expression de certains gènes (3). L'adaptation de traitements au profil génétique (pharmacogénomique) fait également partie de ces nouveaux outils prometteurs en médecine personnalisée (4). Néanmoins, aussi importants qu'ils soient, les gènes et leur expression ne permettent pas

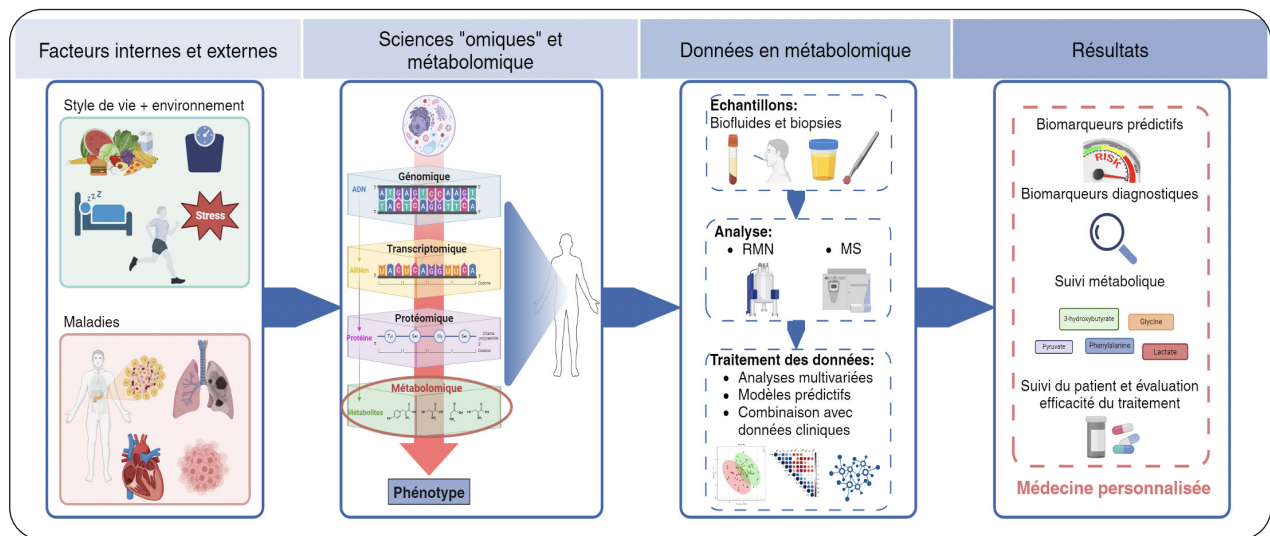
de décrire complètement et parfaitement un individu et sa santé. En effet, il est tout aussi évident que chaque personne va être influencée par son environnement (exposome), son style de vie et son microbiote. On sait qu'à facteur de risque génétique égal, un fumeur a plus de chance de développer certains cancers.

C'est dans cette interface entre l'individu, ses gènes et son environnement au sens large que la métabolomique prend toute son importance, en offrant une perspective unique sur les processus biochimiques fondamentaux qui sous-tendent la vie (5). En examinant de manière exhaustive les métabolites présents dans un organisme, un tissu ou une cellule, elle permet de capturer, de manière dynamique et fonctionnelle, l'état physiologique et/ou pathologique d'un individu. Elle offre ainsi un aperçu précieux concernant les réponses aux stimuli aussi bien internes qu'externes (pathologie, style de vie, exposome, etc.), les perturbations pathologiques et les mécanismes de régulation (6). Elle est ainsi reliée, de manière proche et directe, au phénotype (Figure 1). Par conséquent, cette approche se positionne comme un des outils essentiels afin de comprendre les mécanismes complexes régissant la physiologie et la pathologie, de diagnostiquer des maladies et de suivre leur évolution, ouvrant la voie à des avancées significatives dans la médecine personnalisée et la recherche en santé publique. Elle permet d'avoir un regard différent et complémentaire des autres approches « omiques » et des données cliniques, en replaçant l'individu dans l'ensemble des éléments constituant sa vie propre. Il est à présent bien établi que le métabolome, qui représente l'ensemble des métabolites d'un organisme, va être modulé de manière spécifique en fonction d'une pathologie et que la métabolomique va permettre d'apporter des informations cruciales, tant au niveau diagnostique que pronostique, ainsi que dans le suivi des patients et des traitements (7).

LA MÉTABOLOMIQUE, UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

L'objectif de la métabolomique est donc d'identifier, et si possible de quantifier, un maximum de métabolites, contenus dans un échantillon biologique tel que le sérum ou le plasma, l'urine, la salive, ou encore une biopsie ou des fèces. En utilisant des techniques analytiques de pointe telles que la Spectrométrie de Masse (MS), couplée à la Chromatographie Liquide ou Gazeuse (LC/GC), ou la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), le profil

Figure 1. La place de la métabolomique en médecine personnalisée



métabolique le plus complet possible des échantillons peut être déterminé (8). Ces analyses génèrent donc, pour chaque échantillon, un très grand nombre de données contenant des centaines, voire des milliers de valeurs liées aux métabolites et à leurs concentrations. Ces données, appelées «données massives» ou «big data» sont d'un volume tel que les outils d'analyses de données classiques ne peuvent traiter l'information. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des outils adaptés, notamment des outils chimiométriques et des approches discriminantes multivariées, et de mobiliser des compétences dédiées à l'analyse de ce type de données afin de les exploiter pleinement (9) (Figure 1).

L'approche métabolomique est donc, en soi, multidisciplinaire et translationnelle. Elle requiert une collaboration étroite entre des personnes aux expertises très différentes, mais complémentaires. Ainsi, alors que les biologistes et cliniciens sont indispensables à l'élaboration de la question biologique ou clinique de départ, à l'interprétation et à la valorisation des résultats, les analystes, les statisticiens et les bioinformaticiens sont, quant à eux, à la manœuvre afin de déterminer le plan expérimental, la mise au point des méthodes analytiques, la mesure des échantillons ainsi que le traitement et la représentation des données.

Dans une étude métabolomique, des cohortes de patients sont donc constituées dans le but d'étudier un phénomène biologique ou clinique précis. Ces cohortes sont bien souvent composées d'un grand nombre d'individus (plusieurs dizaines, centaines, voire milliers de patients)

afin d'obtenir la puissance statistique nécessaire. En effet, plus la question est complexe (et bon nombre de pathologies sont multifactorielles) et l'effet sur le métabolisme minime, plus il est nécessaire d'inclure un grand nombre de personnes dans l'étude afin de minimiser notamment les facteurs confondants et la variabilité inter-individuelle. Une fois la collecte terminée, l'analyse des échantillons se fait via des méthodes conventionnelles et robustes, permettant ainsi de réduire la variabilité analytique et d'assurer la qualité du jeu de données final. Lorsque les données sont recueillies, elles subissent un processus de traitement complexe. Ce processus comprend la normalisation des données afin de corriger les variations techniques, la réduction de dimensions en vue d'identifier les métabolites les plus pertinents, et l'application de techniques d'apprentissage automatique pour dégager des modèles prédictifs. Les modèles ainsi générés peuvent être utilisés pour plusieurs applications importantes. Par exemple, ils peuvent permettre de prédire le risque de développement de maladies, d'identifier des signatures métaboliques spécifiques à certaines conditions pathologiques, ou encore d'évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques. En utilisant ces modèles, il est donc possible de mieux comprendre les mécanismes pathologiques ou d'identifier des biomarqueurs afin de proposer des approches plus précises et personnalisées pour la prévention et le traitement de pathologies. Enfin, les données métabolomiques peuvent également être combinées avec d'autres données «omiques», des données cliniques ou liées au style de vie ou encore

à l'exposome afin d'obtenir une vision plus complète, mais aussi plus complexe, du patient et de sa pathologie et/ou de son traitement.

LA MÉTABOLOMIQUE CLINIQUE : DE LA PAILLASSE DES LABORATOIRES DE RECHERCHE AUX LABORATOIRES DE CHIMIE CLINIQUE ?

Comme nous venons de le voir, la métabolomique offre un potentiel considérable en termes de découvertes et de développements en santé humaine, surtout dans le cadre de recherches fondamentales ou exploratoires. Mais qu'en est-il de futures applications au niveau clinique et de son intégration parmi les autres outils de la chimie clinique ?

La littérature scientifique nous offre de très nombreux exemples d'études métabolomiques exploratoires menées sur des cohortes de patients dans différentes pathologies. La plupart d'entre elles aboutissent à la mise en évidence de signatures métaboliques, avec des buts diagnostiques ou pronostiques (10-17). Cependant, très peu d'entre elles ont été concrétisées jusqu'à présent par de réelles applications cliniques. Ce constat n'est néanmoins pas dû au fait que les métabolites ne sont pas de bons biomarqueurs, puisque bon nombre de ceux-ci sont mesurés en chimie clinique et très utiles pour les cliniciens (glucose, lactate, glutathion, urée, créatinine, etc.). Alors pourquoi la métabolomique, comme d'autres sciences «omiques» d'ailleurs, est-elle encore confinée dans la case «recherche» ? Les développements méthodologiques de la métabolomique, que ce soit au niveau analytique ou du traitement de données, même s'ils ne sont pas encore parfaits, ont cependant atteint une certaine maturité et semblent prêts pour une application dans la vie réelle. Pourtant, ce n'est que très récemment que des questions concernant le passage de cette méthodologie de la paillasser vers la chimie clinique ont été envisagées avec la création, notamment, de la métabolomique clinique. Cette dernière se veut tournée vers l'aspect santé, avec une volonté de devenir plus pratique et applicable conjointement aux autres méthodes déjà utilisées en clinique (18). Cela demande évidemment de pouvoir atteindre les critères de qualité et les standards de la chimie clinique et confronte cette approche à de nombreux challenges et obstacles qu'il faut relever et encore franchir.

Effectuer le lien entre le monde de la recherche et la pratique clinique n'est pas sans

difficultés et demande aux chercheurs de s'ouvrir aux pratiques et besoins des cliniciens et vice versa. Dans le cadre de la métabolomique, cette transition est cependant essentielle tant cette approche peut apporter des informations utiles aux cliniciens. Ainsi, en se basant sur des méthodes d'analyse génériques et des outils bioinformatiques automatisés, la métabolomique clinique permettrait d'obtenir rapidement et efficacement une image assez complète du métabolome des patients et de l'état de différentes voies biochimiques importantes. Ces données pourraient ensuite être comparées à des profils métaboliques de référence afin d'évaluer la santé «métabolique», diagnostiquer des modifications du profil métabolique et surveiller la progression de maladies et l'impact du traitement. Cette approche offrirait, ainsi, une perspective plus holistique, plus personnalisée et proactive pour la gestion des soins de santé, permettant une prise en charge précoce et adaptée aux besoins individuels des patients.

Afin de ne pas laisser la métabolomique clinique confinée à de la recherche exploratoire et/ou fondamentale, il apparaît essentiel d'associer les groupes de recherches en métabolomique avec les services de chimie clinique et bien évidemment avec les cliniciens. Il convient de mettre en place des plateformes associant les compétences de chacun, tout en tenant compte également des besoins et des requis spécifiques à la clinique (19). Il est nécessaire de faciliter l'intégration et le mélange des visions et des approches aux niveaux recherche, développement et pratique clinique. Cette conjonction des compétences commence à être mise en place au sein de plusieurs institutions universitaires et hospitalières à travers le monde. C'est notamment le cas à l'Université de Liège qui a initié, avec le CHU, la mise en œuvre d'une approche novatrice afin d'intégrer la métabolomique dans la pratique clinique quotidienne, avec la création récente du groupe de Métabolomique Clinique (CliMe) qui regroupe les compétences et expertises du groupe de métabolomique du Centre de Recherche sur le Médicament (CIRM) et du service de Chimie Clinique du CHU de Liège. L'IFCC («International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine») a d'ailleurs bien compris l'intérêt potentiel de la métabolomique clinique puisqu'elle vient de créer un groupe de travail dédié à cette discipline dans sa section technologique émergente. Par ailleurs, de très nombreuses plateformes d'analyses métabolomiques, qu'elles soient universitaires, publiques et parfois nationales, ont vu le jour au cours de ces dernières années afin de répondre

aux besoins en métabolomique, essentiellement au niveau de la recherche pour le moment.

QUELS SONT LES DÉFIS À RELEVER ?

Quels sont les challenges et les obstacles que la métabolomique clinique doit encore franchir afin de devenir un outil pour les cliniciens, et contribuer efficacement à une médecine préventive et personnalisée ? La réponse se situe à plusieurs niveaux.

Le premier challenge concerne les parties pré-analytiques et analytiques nécessaires pour la mesure du métabolome qui, jusqu'à présent, souffrent encore d'un manque de standardisation et parfois de robustesse. Souvent, chaque laboratoire dispose de sa propre méthode analytique et de sa propre expertise pour la collecte et la préparation des échantillons. Certains efforts de standardisation ont déjà été effectués comme par exemple via les projets européens COSMOS (20), MSI (Metabolomics Standards Initiative) (21). Cependant, la plupart restaient confinés à la communauté métabolomique et n'incluaient pas forcément les requis et standards de la chimie clinique, ce qui est évidemment préjudiciable pour de futures utilisations cliniques. Il reste donc, à ce niveau, à poursuivre les efforts en intensifiant les collaborations entre les chercheurs et les acteurs cliniques.

Un second challenge concerne la phase post-analytique ainsi que le traitement et l'analyse des données générées qui nécessitent l'établissement de valeurs de référence. Compte tenu de la complexité et de la grande diversité de la population humaine, cette étape est très difficile pour une population importante. Dans ce contexte, une approche plus individuelle des mesures est nécessaire pour tenir compte des sources idiosyncrasiques potentielles de variabilité. L'évaluation de cette variation basale pour chaque individu est donc d'une importance capitale pour une interprétation correcte de tout changement dans la concentration d'un biomarqueur au cours du suivi des patients. Plusieurs études ont déjà mesuré des valeurs de concentration pour de larges cohortes d'individus, mais il reste essentiel d'évaluer la variation basale du métabolome chez des individus sains (22, 23). Sans ces informations, il est impossible de déterminer si un changement dans le métabolome d'un individu est biologiquement significatif ou non. Ce point est crucial pour un suivi adéquat d'un patient, en particulier lorsqu'il s'agit de médecine préventive et personnalisée, et pour réussir le passage de la métabolomique

du banc d'essai aux applications cliniques. Plusieurs groupes de recherche, dont le CliMe, s'intéressent à cette problématique, notamment en suivant de manière longitudinale l'évolution de personnes saines en respectant les standards de la chimie clinique.

Un troisième challenge tient au type même des résultats générés en métabolomique qui sont souvent présentés sous forme de modèles prédictifs ou diagnostiques multivariés, associés ou non à des courbes de type ROC multivariées et avec intervention éventuelle d'algorithmes d'intelligence artificielle. Ce format, qui n'est évidemment pas spécifique à la métabolomique, soulève néanmoins la question sur la manière dont ces nouveaux outils vont être intégrés dans la pratique clinique et dans les décisions des cliniciens.

QUELS SONT LES GRANDS AXES D'APPLICATIONS POTENTIELLES DE LA MÉTABOLOMIQUE CLINIQUE EN MÉDECINE PRÉVENTIVE ET PERSONNALISÉE ?

Alors que la pratique clinique actuelle est souvent associée à l'analyse de quelques paramètres physiologiques et biochimiques, avec une quantité d'informations limitée, la métabolomique offre la possibilité d'augmenter le nombre de ces informations, notamment en incluant une vision plus exhaustive, holistique et surtout fonctionnelle de l'individu. Sa corrélation avec le style de vie et l'exposome et sa relation avec les gènes et leur expression, la placent parmi les outils de choix pour mieux classifier chaque individu dans la logique de la médecine personnalisée. Elle a donc vocation à s'insérer dans la mise en place d'une stratégie de suivi novatrice du patient pour mieux prédire, caractériser et évaluer son état de santé. En effet, qu'il s'agisse de classifier le patient par rapport à son état pathologique, d'évaluer son style de vie ou même de prédire ses aptitudes à performer lors d'événements sportifs, l'approche métabolomique prodigue souvent une information pertinente par rapport à la question biologique ou clinique d'intérêt (Figure 1). Il n'est donc pas surprenant qu'elle ait été appliquée dans un très grand nombre de recherches cliniques visant de nombreuses pathologies telles que les cancers (12), les maladies rénales (11), les pathologies cardiovasculaires (24) et neurologiques (14). Par ailleurs, on connaît évidemment l'importance du microbiote et de ses interactions avec l'hôte en santé humaine (25). Ces interactions ont sans doute lieu via des métabolites et c'est

pourquoi la métabolomique du microbiote, via l'analyse de selles, prend également tout son sens (26).

La plupart de ces études exploratoires ont notamment pour but de développer des outils diagnostiques ou pronostiques, d'améliorer les systèmes de classifications des patients par rapport à la pathologie, de mieux évaluer leurs réponses au traitement et de prédire avec le plus d'exactitude possible leur évolution à court, moyen et long termes. Les nombreux travaux de recherche et les résultats qu'ils ont déjà générés démontrent tout le potentiel de la métabolomique quant aux applications cliniques futures.

Et même s'ils ne sont pas très nombreux, il est déjà possible de trouver néanmoins quelques exemples d'applications issues d'approches métabolomiques en usage clinique. Par exemple, il a été démontré que le diagnostic précoce de divers types de cancer peut être réalisé sur base de l'analyse du profil en acides aminés plasmatiques libres (27). Cette méthodologie, issue d'études métabolomiques menées dans les années 2000 (28), a été validée au cours d'une étude prospective à grande échelle et est décrite comme un outil de choix dans l'évaluation du risque lié à l'apparition de divers cancers. Réaliser un tel screening annuellement est d'ailleurs recommandé au Japon afin de détecter toute tumeur maligne. Plus récemment, des tests diagnostiques innovants ont été développés dans le cadre des malformations fœtales (29) et du cancer de l'endomètre (30), ainsi que pour le calcul de la fonction rénale (31). Ces approches exploitent les données métabolomiques issues d'échantillons prélevés sur des patients, qui sont ensuite analysées à l'aide de modèles de classification supervisée, de régression linéaire et d'apprentissage automatique (Machine Learning). Citons encore l'identification du triméthylamine N-oxyde comme biomarqueur de pathologies cardiovasculaires qui a confirmé tout son intérêt en tant qu'outil prédictif de problèmes cardiaques dans de nombreuses études cliniques sur de grandes cohortes (18).

CONCLUSION

La médecine personnalisée est indéniablement une des approches qui feront la médecine de demain, y compris la médecine préventive. Elle vise à optimiser les traitements et les soins prodigués par une meilleure compréhension du couple patient-pathologie afin d'améliorer à la fois la prise en charge et le suivi des patients et, *in fine*, d'améliorer leur qualité de vie. Elle

se veut à la fois préventive, prédictive et réactive. Afin d'y parvenir, il est essentiel, d'une part, de bien caractériser les individus (prédispositions génétiques, phénotype, style de vie, microbiome, exposome, etc.), mais également la pathologie qui les affecte, et d'autre part, de suivre leur évolution et leurs réactions aux traitements. Pour ce faire, la découverte de nouveaux biomarqueurs ainsi que le suivi longitudinal des patients apparaissent comme étant deux points essentiels. Par ses caractéristiques, la métabolomique - qui permet à la fois d'avoir une vue directe et fonctionnelle sur l'ensemble des événements biochimiques survenant à un instant précis mais aussi de pouvoir les relier à des stimuli extérieurs liés, par exemple, au style de vie, à l'exposome, au microbiote et à l'apparition ou l'évolution d'une pathologie - est une approche de choix afin de fournir des données et des outils essentiels aux cliniciens.

L'application de cette approche, combinée aux approches actuelles dans un contexte clinique, représente une opportunité de changer le paradigme actuel de la chimie clinique et de participer à l'évolution de la médecine vers une prise en charge plus prédictive et personnalisée des patients. Il reste, bien entendu, de nombreux obstacles et défis à relever pour que la métabolomique passe du domaine de la recherche à la pratique clinique en routine. Cela passe, notamment, par la mise en place d'une collaboration active et intégrée entre des groupes de recherche en métabolomique et les services de chimie clinique. Grâce à ce partage de compétences et de ressources, il nous apparaît comme certain que la métabolomique trouvera une place de choix au sein des hôpitaux et des centres de soins. Ainsi, des échantillons biologiques de patients seront bientôt analysés via cette technique au sein des laboratoires de Chimie clinique dans le cadre, notamment, d'une prise en charge et d'un suivi plus personnalisé de leur santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018;**109**:952-63.
2. Ashrafiyan H, Sounderajah V, Glen R, et al. Metabolomics: the stethoscope for the twenty-first century. *Med Princ Pract* 2021;**30**:301-10.
3. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, Adeyemo A, Balaconis MK, et al. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 2021;**27**:1876-84.
4. Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, Lambert F, Bours V. Pharmacogénomique et médecine personnalisée : vers un screening systématique de la population ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:251-6.

5. Frédéric M, Pirote B, Fillet M, de Tullio P. Metabolomics as a challenging approach for medicinal chemistry and personalized medicine. *J Med Chem* 2016;**59**:8649-66.
6. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. «Metabonomics»: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999;**29**:1181-9.
7. Clish CB. Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015;**1**:a000588.
8. Letertre MPM, Giraudeau P, de Tullio P. Nuclear magnetic resonance spectroscopy in clinical metabolomics and personalized medicine: current challenges and perspectives. *Front Mol Biosci* 2021;**8**:698337.
9. Liland KH. Multivariate methods in metabolomics – from pre-processing to dimension reduction and statistical analysis. *Trends Analyt Chem* 2011;**30**:827-41.
10. Lefebvre T, Campas M, Matta K, et al. A comprehensive multiplatform metabolomic analysis reveals alterations of 2-hydroxybutyric acid among women with deep endometriosis related to the pesticide trans-nonachlor. *Sci Total Environ* 2024;**918**:170678.
11. Cirillo A, Vandermeulen M, Epicum P, et al. Untargeted NMR-based metabolomics analysis of kidney allograft perfusates identifies a signature of delayed graft function. *Metabolomics* 2024;**20**:39.
12. Cheung PK, Ma MH, Tse HF, et al. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;**19**:785-93.
13. Lambert V, Hansen S, Schoumacher M, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase/lactate axis: a therapeutic target for neovascular age-related macular degeneration identified by metabolomics. *J Mol Med (Berl)* 2020;**98**:1737-51.
14. Bonomo R, Cavaletti G, Skene DJ. Metabolomics markers in Neurology: current knowledge and future perspectives for therapeutic targeting. *Expert Rev Neurother* 2020;**20**:725-38.
15. Zhang Y, Yu B, Qi Q, et al. Metabolomic profiles of sleep-disordered breathing are associated with hypertension and diabetes mellitus development. *Nat Commun* 2024;**15**:1845.
16. Maeda R, Seki N, Uwamino Y, et al. Amino acid catabolite markers for early prognostication of pneumonia in patients with COVID-19. *Nat Commun* 2023;**14**:8469.
17. Roberts I, Muelas MW, Taylor JM, et al. Quantitative LC-MS study of compounds found predictive of COVID-19 severity and outcome. *Metabolomics* 2023;**19**:87.
18. Le Gouellec A, Plazy C, Toussaint B. What clinical metabolomics will bring to the medicine of tomorrow. *Front Anal Sci* 2023;**3**:1142606.
19. Lichtenberg S, Trifonova OP, Maslov DL, et al. Metabolomic laboratory-developed tests: current status and perspectives. *Metabolites* 2021;**11**:423.
20. Salek RM, Neumann S, Schober D, et al. COOrdination of Standards in MetabOmicS (COSMOS): facilitating integrated metabolomics data access. *Metabolomics* 2015;**11**:1587-97.
21. Fiehn O, Robertson D, Griffin J, et al. The metabolomics standards initiative (MSI). *Metabolomics* 2007;**3**:175-8.
22. Dunn WB, Lin W, Broadhurst D, et al. Molecular phenotyping of a UK population: defining the human serum metabolome. *Metabolomics* 2015;**11**:9-26.
23. Chaleckis R, Murakami I, Takada J, et al. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;**113**:4252-9.
24. Iida M, Harada S, Takebayashi T. Application of metabolomics to epidemiological studies of atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2019;**26**:747-57.
25. De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;**71**:1020-32.
26. Huart J, Cirillo A, Taminiau B, et al. Human stool metabolome differs upon 24 h blood pressure levels and blood pressure dipping status: a prospective longitudinal study. *Metabolites* 2021;**11**:282.
27. Mikami H, Kimura O, Yamamoto H, et al. A multicentre clinical validation of AminolIndex Cancer Screening (AICS). *Sci Rep* 2019;**9**:13831.
28. Noguchi Y, Zhang QW, Sugimoto T, et al. Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use. *Am J Clin Nutr* 2006;**83**:513S-9S.
29. Troisi J, Lombardi M, Scala G, et al. A screening test proposal for congenital defects based on maternal serum metabolomics profile. *Am J Obstet Gynecol* 2023;**228**:342.e1-e12.
30. Troisi J, Mollo A, Lombardi M, et al. The Metabolomic approach for the screening of endometrial cancer: validation from a large cohort of women scheduled for gynecological surgery. *Biomolecules* 2022;**12**:1229.
31. Meeusen JW, Stämmler F, Dasari S, et al. Serum myo-inositol and valine improve metabolomic-based estimated glomerular filtration rate among kidney transplant recipients. *Front Med (Lausanne)* 2022;**9**:988989.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à
Mme Campas M, Laboratoire de Chimie Pharmaceutique,
ULiège, Belgique.
Email : mcampas@uliege.be