

# Lactate-déshydrogénase (isoenzymes)

La lactate-déshydrogénase (LDH) ou « L-lactate : NAD<sup>+</sup> oxydoréductase, EC 1.1.1.27 » est une enzyme qui catalyse, de façon réversible en présence du co-enzyme NAD<sup>+</sup>/NADH, la transformation du pyruvate en lactate. En fait, il ne s'agit pas d'une enzyme unique, mais de cinq isoenzymes cytoplasmiques capables d'utiliser plusieurs sortes de substrats. Enzymes de la glycolyse, elles réduisent des céto-acides en acide-alcool : elles sont donc abondantes dans les tissus où la glycolyse est importante.

Tétramère de masse relative 145 kDa, chaque isoenzyme est constituée de l'association de deux types de sous-unités : M (pour muscle) et H (pour *heart*, cœur). M et H ont la même masse moléculaire, mais diffèrent par leur composition en acides aminés, leur réactivité immunologique, leur résistance à la chaleur et leur migration électrophorétique. Quelques cas de déficit congénital en sous-unité H ont été décrits (particularité électrophorétique donnant une seule bande M4).

Plusieurs méthodologies permettent de déterminer l'activité d'une ou de plusieurs isoenzymes à côté de l'activité totale :

- l'inhibition chimique par le perchlorate de sodium ou l'hexanediol perturbe l'activité des isoenzymes LDH2 à LDH5, mais conserve l'intégrité de la LDH1 ;
- l'utilisation d'un substrat préférentiel comme l'hydroxybutyrate permet la détermination de l'activité LDH1 + LDH2 : activité hydroxybutyrate-déshydrogénase (HBD ou HBDH). La mesure de son activité était antérieurement préconisée pour dater la survenue d'un infarctus après la disparition des autres marqueurs de la cytolyse dont la demi-vie plasmatique est plus courte (CK, LDH totale, transaminases). En effet, au cours de l'infarctus du myocarde, l'activité HBD augmente plus précocement (dès la 12<sup>e</sup> heure) que l'activité LDH totale. Le taux circulant maximal est atteint 48 à 72 heures après l'infarctus et l'activité sérique reste élevée pendant une dizaine de jours. L'activité HBD est également élevée au cours de dystrophies musculaires (myopathie de Duchenne), d'anémies mégaloblastiques et d'anémies hémolytiques.

Les valeurs usuelles de l'HBD sont :

- pour les sujets de moins de 15 ans : 92 à 183 U/l ;
- pour les sujets de plus de 15 ans : 55 à 140 U/l.

Aujourd'hui, l'utilisation de l'électrophorèse en pratique courante permet d'emblée, en présence d'une élé-

vation franche de l'activité totale, d'apporter une aide au diagnostic par l'examen des différents profils pathologiques réalisés.

Les isoenzymes de la LDH (tableau 1) sont séparées par électrophorèse sur gel d'agarose. Après addition de lactate et de NAD, les bandes sont révélées par leur fluorescence en UV.

L'électrophorèse permet également la mise en évidence de certaines anomalies :

- une isoenzyme « supplémentaire » migrant en position LDH6, dont la présence serait toujours de mauvais pronostic. Il ne s'agirait ni d'une LDH liée à un autoanticorps, ni de l'alcool-déshydrogénase. Certains auteurs font état d'une origine mitochondriale probable. Elle a été décrite au cours d'états de pré-éclampsie chez la femme enceinte ;
- une LDH1-ex migrant avant la LDH1, apparaissant chez des patients atteints de cancer et disparaissant après chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie ;
- une macroenzyme constituée d'un autoanticorps fixé à une LDH apparaissant en diverses positions entre LDH1 et LDH5. Ces complexes, qui peuvent se rencontrer aussi bien chez des sujets malades que chez des sujets en bonne santé, ont une fréquence accrue chez l'enfant.

La LDH totale est souvent mesurée au cours des cancers testiculaires ; elle reflète la croissance et la prolifération cellulaire. Cette enzyme est élevée dans 80 % des séminomes et 60 % des tumeurs non séminomateuses avancées. Dans ces dernières, la LDH peut être utilisée comme marqueur pronostique : une valeur inférieure à 1,5 fois la normale permettrait d'espérer une survie à 5 ans de 92 % alors que, supérieure à 10 fois la normale, cette survie à 5 ans ne serait que de 48 %. Cependant, le dosage de cette enzyme est toujours accompagné d'une mesure d'alphafœtoprotéine et d'hCG.

Ce serait la fraction LDH4 qui subirait le plus de variations au cours de ces pathologies.

Une augmentation significative de la LDH, associée à des pourcentages normaux des différentes isoenzymes, réalise dans certains cas un profil isomorphe. Celui-ci se rencontre lors de pathologies variées : respiratoires, tumorales, atteintes du système nerveux central, fractures, infections, inflammations, cirrhose, alcoolisme...

La détermination des isoenzymes de la LDH se fait sur sérum exempt d'hémolyse, conservé à température ambiante. En effet, les fractions LDH4 et LDH5 se dégradent en quelques jours à +4 °C ou -20 °C et les fractions cardiaques, principalement la LDH2, sont très sensibles à l'hémolyse.

Tableau 1. Isoenzymes de la LDH

|                                                           | LDH1                                 | LDH2               | LDH3                          | LDH4                                  | LDH5           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Structure tétramérique                                    | H <sub>4</sub>                       | H <sub>3</sub> M   | H <sub>2</sub> M <sub>2</sub> | H M <sub>3</sub>                      | M <sub>4</sub> |
| Migration électrophorétique                               | α <sub>1</sub>                       | α <sub>2</sub>     | β                             | γ                                     | γ              |
| % usuel                                                   | 20 à 30                              | 25 à 35            | 15 à 30                       | 5 à 12                                | 2 à 10         |
| Prédominance tissulaire                                   | Cœur, rein<br>érythrocytes, muscles  |                    |                               |                                       |                |
|                                                           |                                      | Poumon, leucocytes |                               |                                       |                |
|                                                           |                                      |                    | Lymphocytes                   |                                       |                |
|                                                           |                                      |                    |                               | Foie, muscles                         |                |
| Dosage de l'activité isoenzyme isolée                     | Oui                                  | Non                | Non                           | Non                                   | Non            |
|                                                           | (HBDH) Oui                           |                    |                               |                                       |                |
| Électrophorèse – augmentation des fractions pathologiques | ↑↑                                   | ↑                  |                               | ↑                                     | ↑↑             |
|                                                           | Infarctus du myocarde<br>LDH1 > LDH2 |                    |                               | Hépatites<br>Traumatismes musculaires |                |
|                                                           | ↑                                    | ↑                  | ↑                             | ↑                                     |                |
|                                                           | Myopathie, hémolyse, infarctus rénal |                    | Lymphomes, thromboses         |                                       |                |

 Créatine kinase (isoenzymes)