

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 28 novembre 2018
Par Mme Marie LENSKI**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PRISE DE POIDS CHEZ LES PATIENTS SOUS PSYCHOTROPES : APPORT
D'UNE APPROCHE PAR METABOLOMIQUE CIBLEE**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

Pr Delphine Allorge, PU-PH, Faculté de Pharmacie - Université de Lille

Assesseur(s) :

Pr Olivier Cottencin, PU-PH, Faculté de Médecine - Université de Lille

Pr Chin Bin Eap, Professeur, Faculté de Biologie et Médecine - Université de
Lausanne, Suisse

Pr Aurélien Thomas, Professeur, Faculté de Biologie et Médecine - Université de
Lausanne, Suisse



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Je dédie cette thèse...

Aux membres de mon jury,

Madame le Professeur Delphine Allorge,

Président du Jury et directeur de thèse.

Vous m'avez ouvert les portes de la pharmaco-toxicologie, et soutenue tout au long de mon cursus universitaire, des cours de pharmacie jusque mes années de spécialisation.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Cottencin,

Merci de me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail et d'accepter de le juger. Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Chin Bin Eap,

Je suis très touchée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse et je vous en remercie. C'est avec une grande bienveillance que vous m'avez accueillie dans votre service et accompagnée tout au long de ce projet. Veuillez accepter le témoignage de mon plus profond respect et de toute la gratitude.

Monsieur le Professeur Aurélien Thomas,

Je te suis reconnaissante pour toutes les connaissances que tu m'as transmises lors de mon stage, pour ta confiance et ton soutien, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Je t'adresse mes sincères remerciements pour le travail déjà accompli ensemble, qui je l'espère pourra se poursuivre.

À tous ceux qui m'ont accueillie, formée, aidée, soutenue lors de ces années d'internat et pour la réalisation de ce travail,

À l'équipe de l'Unité de Toxicologie et Chimie Forensiques du CURML à Genève,

À l'équipe de l'Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique du CHUV à Prilly,

À l'équipe de l'Unité Fonctionnelle de toxicologie du CHU de Lille.

À mes proches,

À ma famille,

À mes amis,

À tous mes co-internes, d'Amiens, de Lille, et de Genève, pour tous les moments agréables passés ensemble.

Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir durant toutes ces années de travail, dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir su me donner du courage pour avancer jusqu'ici, et surtout pour continuer à avancer vers de nouveaux projets.

Aux sociétés savantes ayant soutenu ce projet,

Merci à la Société Française de Psychiatrie (SFP), ainsi qu'à l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
PREAMBULE	9
INTRODUCTION	11
I. Pathologies psychiatriques et psychotropes	11
1. Pathologies psychiatriques	11
2. Les traitements psychotropes	11
a) Les antidépresseurs	12
b) Les antipsychotiques	12
c) Les anxiolytiques	13
d) Les hypnotiques	13
e) Les normothymiques	13
II. Prise de poids chez les patients traités par psychotropes.....	14
1. Poids et troubles mentaux	14
2. Psychotropes et prise de poids.....	15
3. Facteurs de perturbations pondérales sous psychotropes	16
a) Augmentation de l'appétit	16
b) Facteurs cliniques.....	17
c) Facteurs génétiques de réponse au traitement	18
4. Complications de la prise de poids	20
5. Recommandations concernant la prévention et la prise en charge des troubles métaboliques du patient traité par psychotropes	21
6. Vers une médecine personnalisée.....	22
III. Métabolomique	24
1. Définition.....	24
2. Approche ciblée <i>versus</i> non ciblée	25
3. Techniques analytiques utilisées	26
a) La chromatographie liquide : principe général.....	27
b) La spectrométrie de masse : principe général.....	28
c) Source d'ionisation utilisée	28
d) Analyseur utilisé	29
e) Mode d'acquisition utilisé.....	30

4. Développement d'une méthode de métabolomique ciblée (MRM)	31
5. Analyses de métabolomique ciblée (Workflow)	31
a) Question biologique	32
b) Préparation d'échantillons	32
c) Analyse LC-MS/MS et Data pre-processing	34
d) Analyses statistiques des données	34
e) Interprétation biologique	35
6. Métabolomique et psychotropes	35
MATERIEL ET METHODE	39
I. Stratégie de l'étude et patients inclus dans l'étude	39
II. Analyses de métabolomique ciblée	40
1. Méthode de métabolomique ciblée	40
2. Prélèvement et préparation des échantillons	41
3. Chromatographie liquide	42
4. Spectrométrie de masse	43
III. Analyses de la voie des kynurénines	43
1. Méthode de dosage de la voie des kynurénines	43
2. Préparation des échantillons	44
3. Chromatographie liquide	45
4. Spectrométrie de masse	45
IV. Analyse de données	45
1. Caractéristiques des patients	45
2. Analyses métabolomiques préliminaires	46
3. Relation entre métabolites à T0 et prise de poids à 1 mois	47
4. Relation entre variation de métabolites et prise de poids sur 3 mois	47
5. Analyses de confirmation : voie des kynurénines	48
RESULTATS	49
I. Caractéristiques des patients	49
II. Validité des résultats de métabolomique ciblée	50
III. Signature métabolomique après 1 mois de traitement par psychotropes	53
1. Analyses métabolomiques préliminaires	53
2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines	55
IV. Relation entre métabolites à T0 et prise de poids à 1 mois	55
1. Analyses métabolomiques préliminaires	55
2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines	56
V. Relation entre variation de métabolites à 1 mois et prise de poids sur 3 mois ...	56

1. Analyses métabolomiques préliminaires.....	57
2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines.....	59
DISCUSSION	61
I. Différences métaboliques observées avant et après traitement par psychotropes.....	61
II. Relation entre profils métabolomiques et prise de poids.....	63
III. Améliorations et perspectives	65
CONCLUSION.....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	71
ANNEXES	79

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT	Sérotonine
ABCB1	ATP Binding Cassette B1
ACP	Analyse en Composante Principale
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADRA2	Récepteur alpha-2A adrénergique
AMPK	AMP-activated protein kinase
a-MSH	Mélanocortine
ARN	Acide RiboNucléique
ATP (classification)	Classification Adult Treatment Pannel
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – 10ème révision
CNR1	Récepteur 1 des cannabinoïdes
CYP	Cytochrome P450
DRD2	Récepteur D2 à la dopamine
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EMA	Agence Européenne du Médicament
ET	Ecart-type
EtOH	Ethanol
FDR	False Discovery Rate
GABA	Acide γ -Aminobutyrique
HDLc	High Density Lipoprotein cholesterol
HMDB	Human Metabolome Database
HTR2C	Récepteur à la sérotonine
IDF	International Diabetes Federation
IDO	Indoleamine 2,3-Dioxygénase
IFG	Anomalie de la glycémie à jeun
IGT	Intolérance au glucose
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine
K/T	Ratio kynurénine/tryptophane
KEGG	Kyoto Encyclopedia Genes and Genomes
LC-MS/MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDLc	Low Density Lipoprotein cholesterol
LEPR	Récepteur à la Leptine
m/z	Rapport masse/charge
MC4R	Récepteur à la mélanocortine de type 4
MCH	Hormone de mélano-concentration
MDR-1	MultiDrug Resistance 1
MeOH	Méthanol
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MS	Spectrométrie de Masse
NAD ⁺	Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NCEP ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NIH	National Institute of Health
NPY	Neuropeptide-Y
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P-gp	Glycoprotéine-P
PLS	Régression des moindres carrés partiels
QC	Contrôle de Qualité
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T+1mois	Temps après 1 mois de traitement par psychotropes
T0	Temps initial avant traitement par psychotropes
TDO	Tryptophane 2,3-Dioxygénase
TNF α	Facteur de Nécrose Tumorale alpha

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Médecine personnalisée chez les patients présentant une prise de poids pharmaco-induite (46).....	23
Figure 2 : La métabolomique dans la famille des « omiques » (48).....	24
Figure 3 : Représentation schématique de la chromatographie liquide (52).....	27
Figure 4 : Structure d'un spectromètre de masse.....	28
Figure 5 : Ionisation par électrospray (53)	29
Figure 6 : Montage d'un quadripôle (54).....	29
Figure 7 : Mode d'acquisition MRM (55).....	30
Figure 8 : Les grandes étapes de la démarche de métabolomique ciblée :.....	32
Figure 9 : Proportions des familles de métabolites explorés par la méthode de métabolomique ciblée utilisée.....	41
Figure 10 : Tryptophane et ses métabolites dosés par la méthode utilisée	44
Figure 11 : Score plots des analyses ACP inter-set	51
Figure 12 : Score plots des analyses ACP intra-set	52
Figure 13 : Manhattan plot des métabolites significatifs	53
Figure 14 : Prédiction de la prise de poids par la kynurénine.	57
Figure 15 : Prédiction de la prise de poids par la biliverdine et l'hexanoylcarnitine. .	58
Figure 16 : Prédiction de la prise de poids par le ratio K/T	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Interprétation de l'IMC selon l'OMS (13).....	14
Tableau 2 : Influence des principaux traitements psychotropes sur le poids (22).....	15
Tableau 3 : Différentes définitions du syndrome métabolique (2).....	20
Tableau 4 : Protocole de suivi du département de psychiatrie du CHUV	21
Tableau 5 : Classification pharmacologique des traitements étudiés dans ce projet	39
Tableau 6 : Conditions chromatographiques du gradient d'élution de l'analyse de métabolomique ciblée.....	42
Tableau 7 : Conditions chromatographiques du gradient d'élution du dosage de tryptophane et ses métabolites.....	45
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude.....	49
Tableau 9 : Métabolites présentant une variation significative entre avant et après un mois de traitement par psychotropes.....	54
Tableau 10 : Distribution des mesures de poids obtenues sur 100 jours de suivi des 62 patients.....	56

PREAMBULE

Les psychotropes constituent une classe thérapeutique des traitements pharmacologiques instaurés chez les patients présentant des troubles mentaux comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, ou encore la dépression majeure. Ils peuvent présenter divers effets indésirables somatiques et psychiques, parmi lesquels une prise de poids pouvant aller jusqu'à l'obésité, ou d'autres troubles métaboliques (hyperglycémie, hypertriglycémie, hypo-HDL-cholestérolémie, hypertension artérielle) particulièrement redoutés. En effet, ces effets pharmaco-induits viennent s'ajouter au risque métabolique déjà présent dans cette population particulière et peuvent mettre en péril la bonne observance des patients, pouvant entraîner une rechute de la pathologie traitée, voire même engager le pronostic vital. De surcroît, l'association d'une obésité à d'autres troubles métaboliques, définie comme un syndrome métabolique, est à l'origine d'un risque cardiovasculaire accru, associé à une morbidité et une mortalité plus importantes chez les patients traités.

La recherche clinique dans le domaine de la santé mentale s'oriente vers la mise en évidence de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, mais aussi prédictifs, des effets indésirables des psychotropes, notamment des effets métaboliques. La recherche d'une empreinte métabolomique spécifique permettant de prédire la survenue d'une prise de poids pharmaco-induite est une piste d'étude prometteuse encore peu explorée.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux concernant la prise de poids chez les patients sous psychotropes, ainsi que la place de la métabolomique ciblée dans cette problématique, illustrée par la recherche de biomarqueurs métabolomiques d'exposition aux traitements psychotropes et de prise de poids sur trois mois de traitement.

INTRODUCTION

I. Pathologies psychiatriques et psychotropes

1. Pathologies psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont des pathologies fréquemment rencontrées, telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires, ou encore la dépression majeure qui touchent respectivement environ 1 %, 2 % et jusqu'à 8 % de la population française, en considérant la prévalence sur une vie. La prévalence globale importante des troubles psychiatriques chez environ une personne sur cinq (1), nécessite une standardisation des critères de diagnostic des maladies mentales. Le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (2), publié par l'American Psychiatric Association, et la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies – 10ème révision) (3) de l'Organisation Mondiale de la Santé, sont les plus utilisés dans le monde, permettant une classification catégorielle des troubles mentaux servant de référence pour la pose d'un diagnostic.

Environ 14 % des décès dans le monde sont attribuables aux maladies mentales (4). La mortalité chez les sujets atteints d'une maladie mentale est 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, conduisant à une espérance de vie écourtée de 10 à 25 ans (5). Un tiers de cette réduction est liée à des causes non naturelles telles que le suicide, tandis que deux tiers peuvent être imputés à des causes somatiques (6). Une prise en charge thérapeutique adaptée est donc indispensable.

2. Les traitements psychotropes

Les psychotropes sont au centre de la prise en charge médicamenteuse des patients psychiatriques qui requièrent généralement un traitement au long terme, voire pour certains un traitement à vie. Plus de cent médicaments psychotropes sont actuellement disponibles dans la pharmacopée française et subdivisés en neuf classes selon la classification du dictionnaire Vidal (7) : les antidépresseurs, les anxiolytiques, les médicaments indiqués dans le traitement des déviations sexuelles, des états de dépendance, les hypnotiques, les neuroleptiques, les normothymiques, les psychostimulants et les sédatifs. Seules cinq classes seront ici détaillées : les

antidépresseurs, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, et les normothymiques.

a) Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont principalement indiqués dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé. Ils peuvent également être prescrits dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, ou d'autres pathologies mentales telles que les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles anxieux généralisés, les états de stress post-traumatique. Ils diffèrent de par leur structure chimique et leur mécanisme d'action. La classification Vidal en caractérise 5 groupes, selon la modulation de la transmission monoaminergique exercée (8) :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ;
- Les inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (sélectifs ou non sélectifs) ;
- Les tricycliques et apparentés ;
- Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline ;
- Les autres antidépresseurs.

b) Les antipsychotiques

Les antipsychotiques, sont principalement indiqués dans le traitement des troubles psychotiques, mais également dans les états maniaques, les troubles du comportement associés aux démences, et dans le traitement des états d'agitation aiguë. Ils peuvent être classés en deux groupes selon leur structure chimique et leur profil pharmacologique, bien qu'ils exercent tous une action antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 (9).

- Les antipsychotiques de première génération : ils exercent essentiellement une action antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Ils occasionnent de nombreux effets secondaires liés au déficit en dopamine, notamment des effets extrapyramidaux ;
- Les antipsychotiques de seconde génération, ou antipsychotiques atypiques : ils agissent sur divers récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminiques. Leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 est cependant moindre comparativement aux antipsychotiques de première génération. Ils représentent la majorité des

prescriptions, puisqu'ils ont une efficacité au moins équivalente aux antipsychotiques dits conventionnels sur les symptômes positifs et sont potentiellement plus efficaces sur les symptômes négatifs, l'humeur, les dysfonctionnements cognitifs et, surtout, les rechutes. Ils ont un profil de tolérance plus avantageux, plus particulièrement en ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux (par exemple la dyskinésie, la dystonie, et les tremblements).

c) Les anxiolytiques

Les anxiolytiques sont indiqués dans le traitement des symptômes psychologiques et somatiques de l'anxiété (10). Il est possible de les distinguer en fonction de leur profil pharmacologique, avec notamment une action :

- Agoniste spécifique sur un récepteur central GABA-A : les benzodiazépines ;
- Agoniste des récepteurs 5HT1A présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5HT1A post-synaptiques : la bupirone ;
- Antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques : l'hydroxyzine.

d) Les hypnotiques

Les hypnotiques sont indiqués dans le traitement des troubles du sommeil. Ils peuvent différer en fonction de leur mode d'action, mais ont en commun une action inhibitrice sur le système nerveux central. Ils peuvent être classés en différentes familles (11) :

- Les benzodiazépines et apparentés : ils agissent au niveau des récepteurs du système GABA-A ;
- Les agonistes des récepteurs de la mélatonine ;
- Les antihistaminiques H1 : ils agissent au niveau des récepteurs à l'histamine de type H1.

e) Les normothymiques

Les stabilisants de l'humeur ou normothymiques, sont indiqués dans le traitement des troubles bipolaires. Ils regroupent des médicaments de classes très différentes, telles que le lithium, des anticonvulsivants comme la carbamazépine et le valproate, ces derniers pouvant également être indiqués dans la migraine ou l'épilepsie (12).

II. Prise de poids chez les patients traités par psychotropes

1. Poids et troubles mentaux

La notion de poids peut être évaluée soit par la valeur brute de poids (kg), soit grâce à l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille qui s'exprime en kg/m^2 , et est interprété pour déterminer l'insuffisance pondérale, le surpoids, ou l'obésité (Tableau 1).

Tableau 1 : Interprétation de l'IMC selon l'OMS (13)

Interprétation	IMC (kg/m^2)
Insuffisance pondérale	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité	Modérée : 30 – 34,9 Sévère : 35 – 39,9 Morbide : ≥ 40

L'obésité viscérale peut également être évaluée grâce au tour de taille (cm). La classification ATP (Adult Treatment Panel) la définit comme un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes, et 88 cm chez les femmes.

Ainsi, la prévalence de surpoids au sein de la population psychiatrique est environ 4 fois supérieure à celle observée dans la population générale (14,15). Les étiologies sont multiples et comprennent notamment : des facteurs génétiques, des facteurs liés au stress induit par les troubles psychiatriques, ou encore des facteurs environnementaux (alimentation déséquilibrée, sédentarité). De plus, le recours aux soins et la prise en charge qui en découle sont également plus limités dans la population psychiatrique, notamment à cause de l'isolement induit par la pathologie, ou aux difficultés de suivi. Enfin, il est important de souligner que la pathologie mentale en elle-même peut être à l'origine de troubles du comportement alimentaire.

2. Psychotropes et prise de poids

Les traitements psychotropes peuvent impacter le poids des patients et entraîner notamment une prise de poids, variable d'une molécule à l'autre, pouvant mener à une obésité (Tableau 2). Cette prise de poids pharmaco-induite s'installe généralement rapidement, durant les premiers mois de traitement (16), n'est pas nécessairement dose-dépendante et est très variable d'un individu à l'autre.

Parmi les antidépresseurs, les tricycliques peuvent potentiellement tous induire un gain pondéral, avec un risque plus marqué pour l'amitriptyline (17). La mirtazapine est également associée à une prise de poids (18). Les anxiolytiques et hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés n'induisent généralement pas de prise de poids, contrairement aux antihistaminiques. Les antipsychotiques atypiques sont décrits comme entraînant un effet plus important sur le poids que ceux de première génération. Ils peuvent affecter de façon très variable le poids en fonction de la molécule (19). Pour finir, dans la famille des thymorégulateurs, le lithium apparaît comme le médicament le plus à risque de prise de poids, d'autant plus s'il existe une surcharge pondérale avant son instauration (20). Le valproate quant à lui serait également responsable d'une prise de poids importante (21).

Tableau 2 : Influence des principaux traitements psychotropes sur le poids (22)

	Antidépresseurs	Anxiolytiques et hypnotiques	Antipsychotiques atypiques	Thymorégulateurs
Molécules pouvant induire une prise de poids	Antidépresseurs tricycliques : Tous et surtout Amitriptyline Imipramine Clomipramine	Antihistaminiques	Clozapine (++) Olanzapine (++) Quétiapine (+) Risperidone (+)	Lithium (++) Valproate (++) Gabapentine (+) Carbamazépine (+)
	ISRS : Paroxétine			
	Autres : Mirtazapine			
Molécules n'ayant potentiellement pas d'effet sur le poids	Les antidépresseurs doubles actions : Venlafaxine, duloxétine	Benzodiazépines et apparentés	Aripiprazole	Lamotrigine
Molécules pouvant induire une perte de poids	ISRS : Fluoxétine			Topiramate
	Autres : Bupropion			

La prise de poids peut être lourde de conséquences, aussi bien somatiques que psychologiques et sociales. Elle peut, de plus, être à l'origine d'une inobservance du traitement et donc, d'une éventuelle rechute ou récurrence de la pathologie.

3. Facteurs de perturbations pondérales sous psychotropes

Le gain pondéral peut être expliqué par une augmentation des apports et une diminution des dépenses énergétiques (16). Plusieurs facteurs peuvent expliquer les perturbations pondérales observées chez les patients traités par psychotropes, à savoir une augmentation de l'appétit induite par le traitement lui-même, des facteurs cliniques et des facteurs génétiques.

a) Augmentation de l'appétit

Le mécanisme de prise de poids pharmaco-induite prépondérant semble être la stimulation de l'appétit par le traitement psychotrope lui-même. Le centre de régulation principal de l'appétit est situé dans le système nerveux central, au niveau de l'hypothalamus, où des signaux générés par un complexe de neurotransmetteurs, neuropeptides, cytokines et hormones vont être intégrés et ainsi influencer le comportement alimentaire.

Parmi les hormones impliquées, la leptine est une hormone produite par les adipocytes dont l'action au niveau central est à l'origine de la sensation de satiété. Une augmentation des taux de leptine a pu être observée lors de l'exposition à certains traitements psychotropes, celle-ci pouvant être due à l'effet direct du traitement, ou encore à une conséquence du gain pondéral (23,24). La ghréline, hormone sécrétée par l'estomac et le duodénum, exerce une action antagoniste de celle de la leptine au niveau central. Cette hormone, sous-exprimée chez les patients obèses, semble également mise en cause dans la prise de poids pharmaco-induite bien que les résultats publiés dans la littérature discordent. En effet, certains auteurs ont montré parfois une augmentation (24), parfois une constance (25), et parfois une diminution de ses taux (26) chez les patients traités par psychotropes.

Les neuropeptides hypothalamiques, à savoir le neuropeptide-Y (NPY), l'orexine, et l'hormone de mélanocortine (MCH), apparaissent comme de potentiels stimulateurs de la prise de poids, tandis que la mélanocortine (α -MSH) l'inhibe par son action sur les récepteurs centraux aux mélanocortines de type 4 (MC4R). Certains traitements psychotropes semblent avoir une influence sur l'expression des gènes codant pour ces neuropeptides (27).

Au sein du système monoaminergique, le mécanisme de prise de poids peut varier entre chaque psychotrope en fonction du mécanisme cible. Le blocage des récepteurs histaminergiques H1 hypothalamiques par ces molécules provoque l'activation de l'AMPK hypothalamique à l'origine d'une augmentation de l'appétit, et d'un antagonisme de l'action de la leptine produite par les adipocytes (28). Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} empêche ou retarde l'apparition de la satiété, provoquant une augmentation de l'apport alimentaire. L'activation des récepteurs endocannabinoïdes provoquerait une inhibition des neurones anorexigènes et bloquerait les récepteurs 5-HT_{2C} (29).

Certaines cytokines pourraient également jouer un rôle dans la prise de poids pharmaco-induite, notamment les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , ou Facteur de Nécrose Tumorale alpha (30), l'IL-6 ou encore l'IL-1 β (31). Le TNF α est une cytokine ubiquitaire, surexprimée par les adipocytes chez les sujets obèses, susceptible d'induire une insulino-résistance par son action négative sur le métabolisme du glucose. Kluge et al. ont ainsi constaté une augmentation de la production de TNF α chez des patients traités par psychotropes et présentant une prise de poids au cours du traitement, cette augmentation s'étant montrée corrélée à l'IMC. Le système immunitaire semble donc également contribuer à la prise de poids sous psychotropes, *via* une altération des niveaux de cytokines (32).

b) Facteurs cliniques

Plusieurs déterminants cliniques sont également impliqués dans la prise de poids pharmaco-induite. Ces derniers expliquent en partie les variabilités interindividuelles observées et doivent être pris en compte par le clinicien dans ses choix thérapeutiques (33). Ces déterminants comprennent :

- des facteurs familiaux (histoire familiale d'obésité, IMC parental élevé) ;
- des facteurs liés à l'individu (âge, sexe, mode de vie, toxicomanie, comorbidités somatiques) ;
- des facteurs liés à la pathologie psychiatrique elle-même (âge de début de la pathologie, absence de traitement antérieur, nécessité d'une prise en charge hospitalière durant laquelle l'activité physique est réduite) ;
- des facteurs liés au traitement, tels que sa durée et/ou la posologie administrée ;
- La cinétique de la prise de poids. Il a en effet été récemment démontré qu'une prise de poids importante et rapide, c'est-à-dire supérieure à 5 % du poids initial

dans le premier mois de traitement, était un bon marqueur prédictif d'une prise de poids importante à moyen et long terme (> 20% du poids initial après 1 année) (34).

c) Facteurs génétiques de réponse au traitement

Des facteurs génétiques peuvent également contribuer à la variabilité de la prise de poids et des perturbations métaboliques observées chez les patients traités par psychotropes.

La pharmacogénétique est la discipline qui étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la variabilité interindividuelle de réponse aux médicaments, que ce soit en termes d'efficacité thérapeutique ou de survenue d'effets indésirables ou toxiques. Le champ d'application de la pharmacogénétique, initialement limité aux enzymes du métabolisme des médicaments (qui demeure encore le domaine le mieux caractérisé), englobe désormais également l'ensemble des polymorphismes génétiques affectant les protéines de transport des médicaments et leurs cibles pharmacologiques. Cette discipline permet ainsi de faire le lien entre un polymorphisme génétique et la réponse à un traitement, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

Le métabolisme des médicaments joue un rôle clef dans la détermination de leurs concentrations circulantes, conditionnant ainsi leur efficacité et/ou la survenue d'effets indésirables. Les psychotropes sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP), principalement par les isoformes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ou encore CYP3A4/5 (35). Les variabilités génétiques observées dans les gènes codant pour ces enzymes sont susceptibles d'entraîner des variations d'activité et/ou d'expression de ces enzymes et, ainsi, des variations dans le métabolisme des xénobiotiques (métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et ultra-rapides).

Il faut également souligner que la plupart des psychotropes sont des substrats de la glycoprotéine-P ou P-gp (aussi dénommée MDR-1 pour « multidrug resistance 1 »). La P-gp appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Cette protéine, codée par le gène *ABCB1*, joue un rôle important dans l'efflux de nombreuses substances hydrophobes endogènes ou exogènes hors du cytoplasme. La P-gp intestinale représente ainsi une réelle barrière à l'absorption de nombreux médicaments. Plusieurs polymorphismes retrouvés à des fréquences élevées dans la population caucasienne ont été associés à des modifications de l'expression et/ou

de l'activité du transporteur ABCB1 dans la littérature (36). Néanmoins, que ce soit au niveau des données d'expression et d'activité ou des données pharmacocinétiques, la littérature n'a pas clarifié les associations entre le génotype et l'activité observée d'ABCB1. L'effet des polymorphismes est en effet souvent controversé d'une étude à l'autre.

Enfin, des polymorphismes génétiques sont susceptibles d'impacter les gènes codant pour les récepteurs, les neurotransmetteurs ou les hormones impliquées dans l'appétit, la satiété et les voies du métabolisme énergétique, et sont donc susceptibles de favoriser la prise de poids chez les patients traités par un psychotrope. Parmi ces gènes, nous pouvons notamment citer le gène codant pour le récepteur 4 à la mélanocortine (*MC4R*), le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5HT_{2C} (*HTR2C*), le gène codant pour le récepteur dopaminergique D2 (*DRD2*), le gène codant pour le récepteur adrénergique alpha-2A (*ADRA2*) (37), ou encore le gène codant pour le récepteur de la leptine (*LEPR*), aux neuropeptides Y (*NPY*) et le gène codant pour le récepteur endocannabinoïde CB1 (*CNR1*) (38).

Au total, parce que la prise de poids pharmaco-induite n'est pas due à l'effet d'un seul polymorphisme mais bien à une combinaison de polymorphismes, pouvant être associés à des facteurs cliniques, plusieurs études ont souligné l'intérêt d'utiliser des scores de risques génétiques combinant l'étude de plusieurs gènes (39), ou de combiner des facteurs cliniques et génétiques (40), afin d'améliorer la prédiction clinique.

4. Complications de la prise de poids

Les patients soumis à une prise de poids présentent un risque accru de développer un surpoids entraînant des conséquences majeures puisqu'il peut conduire au développement d'autres troubles métaboliques tels que :

- les troubles de la régulation glycémique, pouvant aller jusqu'au diabète ;
- les dyslipidémies : augmentation des concentrations de cholestérol total, de cholestérol LDL (LDLc), de triglycérides et/ou une diminution du taux de cholestérol HDL (HDLc) ;
- le syndrome métabolique qui regroupe une constellation d'anomalies métaboliques. Il existe plusieurs définitions de ce syndrome (OMS, NCEP ATP-III, IDF (Tableau 3)) prenant en compte le tour de taille élevé, les triglycérides élevés ou un traitement hypotriglycémiant, le HDLc bas, la pression artérielle élevée ou un traitement antihypertenseur, la glycémie à jeun élevée ou un traitement antidiabétique (41).

Tableau 3 : Différentes définitions du syndrome métabolique (2)

	<u>OMS (1998)</u> IGT, IFG ou insulino-résistance + 2 critères	<u>ATP III (2001)</u> 3 critères sur 5	<u>IDF (2005)</u> Tour taille + 2 critères
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche H>0,9, F>0,85 et/ou IMC>30 kg/m ²	Tour de taille (cm) H>102, F>88	Tour de taille (cm) H>94, F>80
Tension artérielle	≥ 140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
HDL (mg/dL)	H<35, F<39	H<40, F<50	H<40, F<50
Triglycérides	>150 mg/dL	>150 mg/dL	>150 mg/dL
Glycémie à jeun	-	≥ 110 mg/dL	≥100 mg/dL
Microalbuminurie	>20 pg/mL	-	-

IGT : Intolérance au glucose ; IFG : anomalie de la glycémie à jeun

Ces complications métaboliques sont à l'origine d'un risque cardiovasculaire deux fois plus élevé que la population générale (14), d'autant plus important lors d'un traitement, et responsable de la plus grande part de l'excès de mortalité observé chez les patients traités par psychotropes. Des complications respiratoires, ostéo-articulaires, ou encore néoplasiques peuvent être également redoutées. Il apparaît donc indispensable de prévenir ces complications chez les patients traités par psychotropes, notamment au travers d'un suivi clinico-biologique régulier.

5. Recommandations concernant la prévention et la prise en charge des troubles métaboliques du patient traité par psychotropes

La prise de poids pharmaco-induite, ainsi que les autres troubles métaboliques associés, sont difficiles à maîtriser et nécessitent une prise en charge adaptée, notamment préventive. Dans ce but, des recommandations établies lors de conférences de consensus et par les autorités de santé permettent d'encadrer la mise en place thérapeutique (42). Cela commence par un bilan initial avant toute prescription de psychotropes, bilan qui sera renouvelé régulièrement pendant toute la durée du traitement. Ce bilan comprend notamment (Tableau 4) :

- Un interrogatoire exhaustif, à la recherche des principaux facteurs de risque associés à la prise de poids (antécédents personnels et familiaux du patient, mode de vie, etc) ;
- Des mesures anthropométriques (poids, tour de taille) ;
- Un examen clinique complet (mesure de la pression artérielle, examen cardiorespiratoire) ;
- Un bilan biologique associant au minimum, glycémie à jeun et profil lipidique.

Il apparaît également indispensable d'informer le patient concernant les risques métaboliques potentiels associés aux psychotropes et de mettre en place le plus précocement possible des mesures hygiéno-diététiques. Enfin, il est toujours important de tenir compte des éventuelles co-prescriptions dont bénéficierait le patient, celles-ci pouvant en effet majorer le risque de prise de poids.

Tableau 4 : Protocole de suivi du département de psychiatrie du CHUV D'après les guidelines de (43) et (16), à utiliser lors de l'instauration d'un nouveau traitement ou lors de la modification d'un traitement psychotrope

		Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b)	Tour de taille	Tension artérielle	Glycémie (c)	Profil lipidique (c) (d)
1 ^{er} année	Avant ttt	X	X	X	X	X	X
	1 mois		X	X		X	X
	2 mois		X	X			
	3 mois		X	X	X	X	X
	6 mois		X	X			
	1 an	X	X	X	X	X	X
1 x an		X	X	X	X	X ^e	

(a) historique familial et personnel sur : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac, (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) : taille² (en m²), (c) à jeun, (d) : Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, e) : pour les patients avec un profil lipidique normal, une mesure tous les 5 ans est conseillée.

Si, malgré ces mesures, une prise de poids ou des troubles métaboliques sont observés au cours du traitement, une prise en charge psychologique centrée sur les habitudes alimentaires peut être nécessaire. Au besoin, une aide pharmacologique peut être envisagée (traitement antihypertenseur, traitement hypocholestérolémiant, substituts nicotiques), sous réserve qu'elle soit assortie de mesures hygiéno-diététiques (33).

Concernant le traitement par psychotrope, une réduction de la posologie n'est pas conseillée. La substitution thérapeutique par une molécule moins orexigène peut être envisagée, mais nécessitera une réévaluation de la balance bénéfice/risque entre les bénéfices somatiques et psychiatriques, notamment en évaluant le risque de rechute de la maladie contre le risque cardiovasculaire au long cours (44).

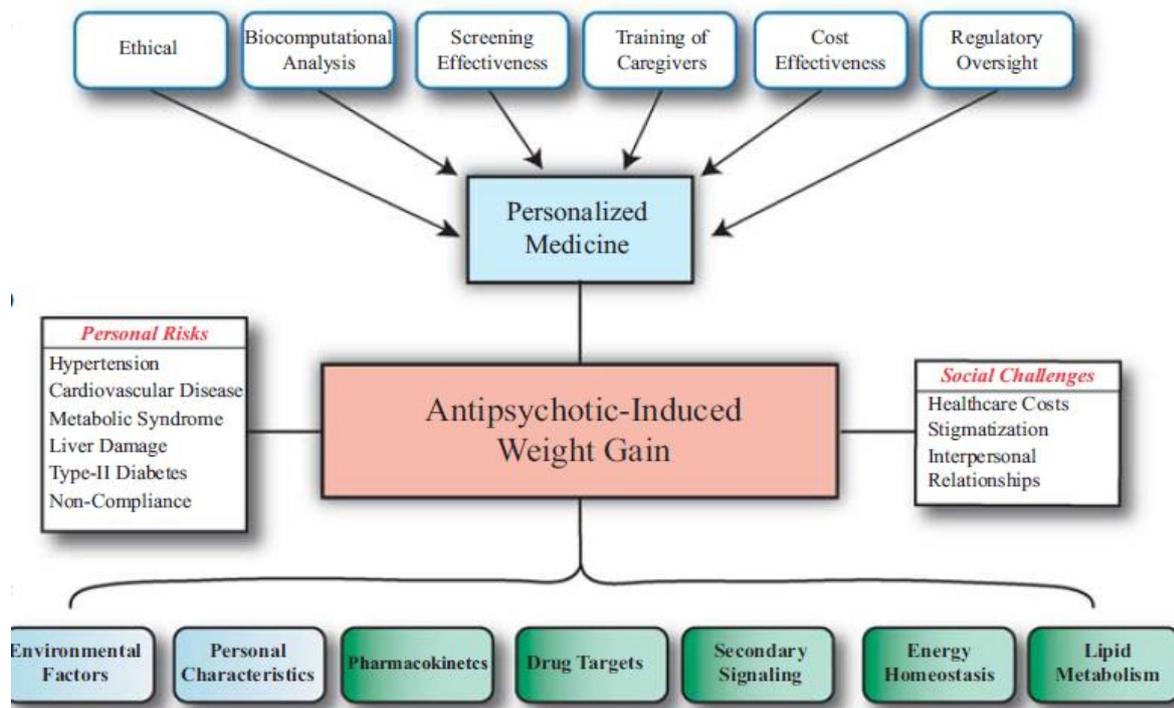
L'ensemble de ces mesures ne permet néanmoins pas la maîtrise totale de la prise de poids et des complications métaboliques associées. Dans ce contexte, l'identification de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, mais aussi prédictifs (notamment de complications métaboliques sous traitement psychotrope), dans le but d'une personnalisation des traitements, apparaît nécessaire.

6. Vers une médecine personnalisée

La médecine personnalisée (Figure 1), selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), consiste à « donner au bon patient le bon traitement, chaque médicament étant donné à la bonne dose au bon moment ». Elle représente donc l'idéal d'une médecine individualisée. Elle concerne tous les stades de l'acte médical, du diagnostic à la thérapeutique.

Un biomarqueur est défini comme « une caractéristique mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » selon le National Institute of Health (NIH) américain. Les biomarqueurs peuvent être définis comme des marqueurs pronostiques (utilisés pour prédire l'évolution naturelle d'une maladie confirmée), prédictifs (utilisés pour prédire la réponse potentielle d'un patient à un médicament ou la survenue d'une pathologie), ou des marqueurs diagnostiques (utilisés pour faire le diagnostic d'une pathologie) (45).

Figure 1 : Médecine personnalisée chez les patients présentant une prise de poids pharmaco-induite (46)



Actuellement, l'instauration ou l'adaptation des traitements psychotropes chez les patients psychiatriques repose essentiellement sur des facteurs cliniques, sur le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des concentrations sanguines de médicaments et/ou de ses métabolites, ainsi que parfois sur l'exploration pharmacogénétique de certains gènes impliqués dans la pharmacocinétique des molécules. La possibilité de prédire la survenue d'effets indésirables tels que la prise de poids est donc pour l'instant limitée.

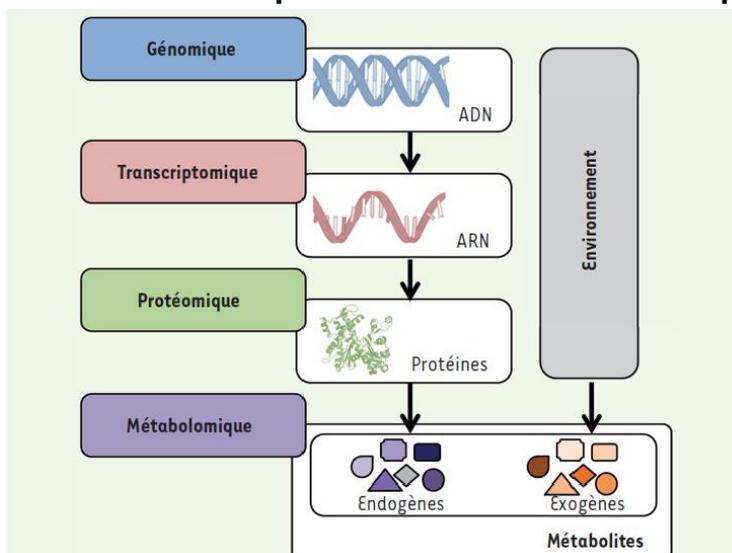
L'amélioration de la médecine personnalisée en psychiatrie nécessiterait de prendre en compte des facteurs génétiques et non génétiques, permettant une prise en charge adaptée du patient, notamment vis-à-vis de la prise de poids sous traitement psychotropes. Dans ce but, l'intégration des informations biologiques issues des explorations par méthodes « omiques » apparaît comme une approche innovante et prometteuse. L'objectif de ce travail est d'utiliser l'outil métabolomique pour identifier des biomarqueurs prédictifs de prise de poids chez les patients traités par psychotropes, afin de pouvoir identifier les patients dits « à risque », candidats à une personnalisation de la prise en charge.

III. Métabolomique

1. Définition

La métabolomique est définie comme l'étude qualitative et/ou quantitative de tous les métabolites mesurables produits par un organisme suite à un stimulus physiologique, environnemental, génétique ou pathologique. Il s'agit donc de l'analyse des petites molécules de faible poids moléculaire (< 1500 Da) du système biologique, formant le métabolome humain (47), niveau final du processus de régulation cellulaire. En tant que constituants de nombreux autres composés biologiques (protéines, ARN, ADN ...), les métabolites se positionnent donc au centre du métabolisme et interviennent activement dans la régulation ou encore la signalisation cellulaire. Cette approche fait partie intégrante des approches « omiques » (Figure 2), rassemblant la génomique (étude de l'ensemble des gènes), la transcriptomique (étude de l'ensemble des ARN messagers), la protéomique (étude de l'ensemble des protéines) et enfin la métabolomique.

Figure 2 : La métabolomique dans la famille des « omiques » (48)



Contrairement à l'ADN, à l'ARN et aux protéines, qui sont respectivement soumis à une régulation épigénétique, post-transcriptionnelle et post-traductionnelle, les métabolites sont la signature directe de l'activité biologique et sont donc mieux corrélés au phénotype d'un individu.

Les examens biologiques de routine ne permettent d'analyser qu'un nombre très limité de métabolites. A contrario, la métabolomique permet l'analyse simultanée d'un très grand nombre de molécules, issues de plusieurs voies métaboliques distinctes, permettant ainsi d'en souligner les dérégulations. Cette approche permet de définir un profil d'expression des métabolites endogènes et peut ainsi permettre de révéler une signature de l'ensemble des perturbations de l'organisme. A ce titre, elle présente un grand potentiel de découverte de biomarqueurs métaboliques de maladies, mais aussi de réponse ou de tolérance à un traitement.

Les analyses métabolomiques sont exploitées dans divers domaines tels que la nutrition, l'agronomie, la sécurité alimentaire, etc. Les applications en santé humaine, tant fondamentales que cliniques, se sont considérablement développées ces dernières années. Elle trouve tout son intérêt dans la définition de processus physiopathologiques et la découverte de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, ou prédictifs. En biologie médicale, elle permet par exemple le dépistage de maladies métaboliques héréditaires chez les nouveau-nés (49). En pharmacologie et en toxicologie, puisqu'elle permet l'étude des métabolites produits par un organisme suite à un stimulus physiologique, environnemental, génétique ou pathologique, elle permet notamment d'étudier de façon fine la toxicité et l'efficacité des xénobiotiques et/ou de l'environnement, *via* leur impact sur le métabolome.

2. Approche ciblée *versus* non ciblée

Deux principaux types d'approches métabolomiques sont envisageables pour permettre l'analyse de fluides biologiques (50).

La première consiste en une approche de métabolomique ciblée, mesurant une liste spécifique et prédéfinie de métabolites, se concentrant sur une ou plusieurs voies métaboliques d'intérêt. Elle s'intéresse à des familles particulières de métabolites, telles que les glucides, les carnitines, les acides aminés, ou les lipides, par exemple. Cette approche, pouvant être quantitative ou non, permet d'estimer le taux de métabolites spécifiques dans l'échantillon et d'évaluer les perturbations de ces voies particulières d'intérêt. L'utilisation de cette approche intégrative nécessite de cibler lors du développement analytique les familles de métabolites recherchées.

La seconde approche, quant à elle non ciblée, est une technologie haut débit correspondant à l'analyse globale de toutes les molécules accessibles à l'analyse et présentes dans un échantillon à des concentrations mesurables, incluant des molécules non identifiées à l'heure actuelle. Cette approche permet un profilage métabolique global de l'échantillon. C'est une analyse holistique sans *a priori*, pour laquelle l'identification des métabolites est effectuée par comparaison avec les bases de données comme Human Metabolome Database (HMDB), Metlin, MassBank, Kyoto Encyclopedia Genes and Genomes (KEGG), PubChem, ou encore ChEBI. L'identification des métabolites est l'étape limitante de la métabolomique non ciblée, un grand nombre de métabolites pouvant rester non identifiés alors qu'ils pourraient apporter des réponses sur les processus biologiques fondamentaux, ainsi que sur leurs implications en pathologie et en thérapeutique.

Le choix de l'utilisation d'une de ces deux approches dépendra donc essentiellement de la question biologique posée et de la sensibilité requise. Elles génèrent chacune un challenge analytique important. En effet, il s'agit de développer des méthodes permettant la détection d'un grand nombre de métabolites, d'une grande diversité physico-chimique (pKa, polarité, masse) et présents à des concentrations très variables. De ce fait, à l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode analytique « de référence » permettant l'analyse de l'ensemble du métabolome. De surcroît, le volume et la complexité des données obtenues peuvent également être un facteur limitant dans l'utilisation de ces approches.

3. Techniques analytiques utilisées

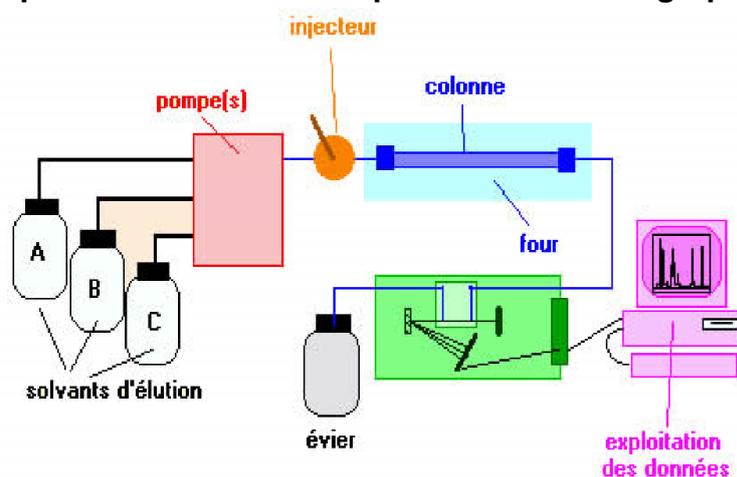
Les métabolites peuvent être détectés essentiellement par la spectrométrie de masse (MS) ou par la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Bien que la RMN fût longtemps la technique de choix en métabolomique, la sensibilité de la MS incite de plus en plus d'études à l'utiliser. Contrairement à la RMN, cet instrument peut être utilisé en couplage avec une méthode séparative telle que la chromatographie liquide (LC) ou la chromatographie en phase gazeuse (CPG), ce qui permet d'augmenter la sélectivité et donc le nombre de molécules détectées. Par la suite, nous ne détaillerons que la LC-MS/MS (51), puisqu'il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée et celle utilisée pour ce travail de recherche. Cette technique présente les

avantages de pouvoir être effectuée sur de petits volumes d'échantillons (10-100 μL), d'être très sensible et rapide (environ 15-30 min par échantillon). Cependant, le choix de la technique séparative, du type d'ionisation et du type d'analyseur, ainsi qu'une optimisation des paramètres analytiques sont indispensables pour obtenir ce niveau de performance. De plus, la standardisation des méthodes analytiques utilisées reste actuellement un challenge à relever, du fait du large éventail de conditions séparatives et de détection pouvant être combinées.

a) La chromatographie liquide : principe général

La chromatographie liquide est une technique analytique permettant la séparation de composés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. Cette technique est basée sur les différences d'affinité entre la substance à analyser et deux phases, l'une stationnaire (la colonne), l'autre mobile (l'éluant). L'échantillon traverse la colonne poussée par la phase mobile. Les différences d'affinité des divers constituants du mélange pour ces deux phases vont entraîner des différences de vitesse de migration de ces composés au sein de la colonne, d'où une possibilité de séparation. L'appareil est composé de différents modules : chambre de mélange, pompe, injecteur, colonne (Figure 3).

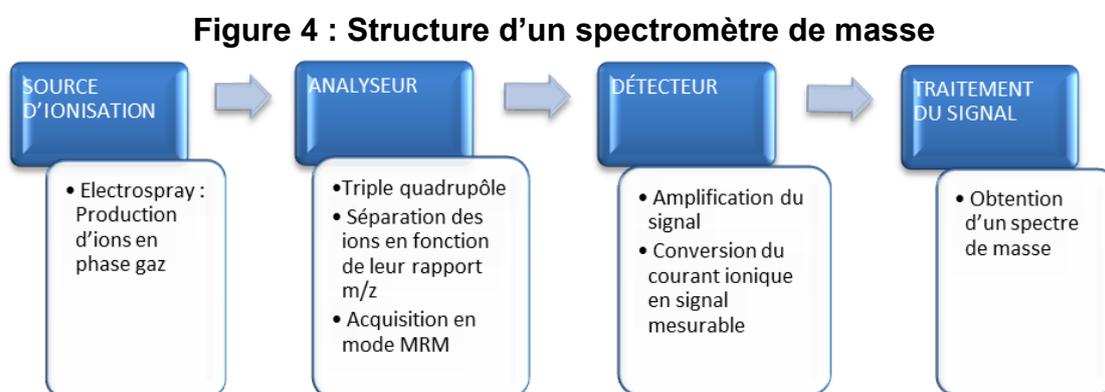
Figure 3 : Représentation schématique de la chromatographie liquide (52)



Les conditions analytiques, telles que le type de colonne, la pression et la température, jouent un rôle déterminant dans la séparation des molécules. Les molécules séparées par ce procédé peuvent ensuite être détectées, notamment grâce à la spectrométrie de masse.

b) La spectrométrie de masse : principe général

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et de quantifier des molécules d'intérêt par mesure de leur rapport masse/charge (m/z). Son principe réside dans la transformation des molécules de leur état naturel en ions à l'état gazeux et la séparation en phase gazeuse de ces molécules chargées (ions) en fonction de ce rapport. De plus, la spectrométrie de masse permet de caractériser la structure chimique des molécules en les fragmentant. Un spectromètre de masse est composé d'une source d'ionisation, d'un analyseur qui trie les ions en fonction de leur rapport m/z , d'un détecteur qui comptabilise l'abondance des ions et d'un système informatique permettant de traiter et visualiser le signal (Figure 4).

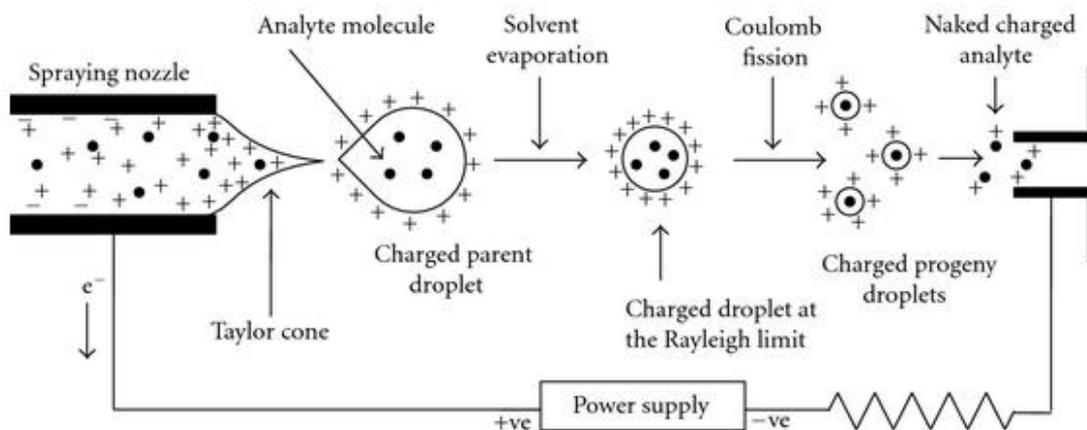


Les avancées récentes et les innovations en MS en termes de sensibilité, résolution et vitesse d'acquisition, ont conduit au développement de la métabolomique en surmontant les limites techniques associées à la complexité de ce domaine. Les résultats de cette étape de détection sont conditionnés par le type d'échantillon analysé (effet matrice), ainsi que par la préparation et la séparation des échantillons.

c) Source d'ionisation utilisée

Au cours de ce travail de recherche, la source d'ionisation utilisée est l'électrospray (Figure 5), qui permet de faire passer des ions d'une phase liquide à une phase gazeuse, en utilisant le principe d'ionisation/désolvatation. Ce principe permet de ne pas dégrader les composés thermosensibles et d'ioniser des molécules de polarités et masses moléculaires variées.

Figure 5 : Ionisation par électrospray (53)

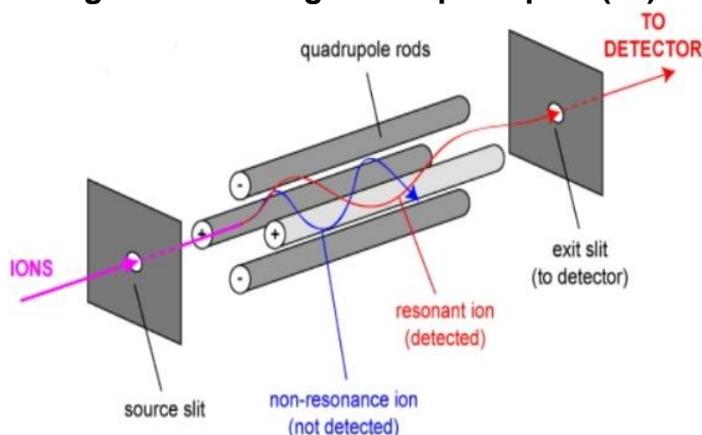


Il peut être utilisé en mode positif et en mode négatif, permettant ainsi d'étendre le champ de détection. Ces deux modes apportent des données complémentaires, puisque l'ionisation dépend des propriétés physico-chimiques de chaque molécule. Ainsi, certains métabolites pourront être détectés soit par l'un ou l'autre des modes d'ionisation, soit par les deux.

d) Analyseur utilisé

L'analyseur utilisé dans cette étude est le triple quadripôle (QqQ). Un quadripôle est formé de quatre barres métalliques parallèles à section hyperbolique dans la partie intérieure du montage (Figure 6).

Figure 6 : Montage d'un quadripôle (54)

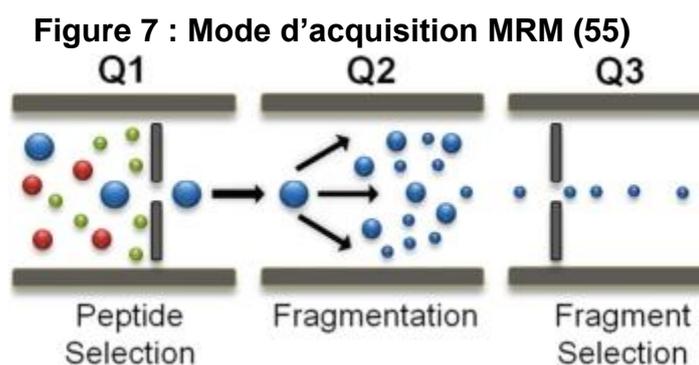


Un champ électrique est créé dans la région entre les quatre barres du quadripôle. En pénétrant dans le quadripôle, les ions progressent alors dans l'analyseur et un balayage des tensions (U et V) permet l'observation successive de tous les ions. Un

quadripôle peut être couplé à un ou plusieurs analyseurs, y compris un ou plusieurs quadripôles. Un triple quadripôle est l'association dans un même appareil de trois quadripôles Q1, Q2 et Q3.

e) Mode d'acquisition utilisé

Le choix du mode d'acquisition est d'une grande importance. En mode MRM (Multiple Reaction Monitoring) (Figure 7), une première étape au niveau du premier quadripôle (Q1) consiste à sélectionner un ion stable particulier issu de la source d'ionisation, appelé ion précurseur (ou ion parent). Un deuxième quadripôle (Q2) joue le rôle de chambre de collision. Des ions fragments provenant de la dissociation de l'ion précurseur apparaîtront. La dernière étape au niveau du troisième quadripôle (Q3) va sélectionner un ion issu de la décomposition dans Q2, c'est-à-dire un ion produit (ou ion fils).



Ce mode de fonctionnement présente une double sélectivité, au niveau des sélections de l'ion parent et de l'ion produit. La sensibilité de détection est améliorée par rapport à d'autres modes de balayage, faisant du MRM un mode de choix pour l'analyse métabolomique ciblée. Un métabolite est caractérisé par une transition (c'est à dire une paire d'ions précurseur/produit) spécifique dans les conditions analytiques prédéfinies. L'acquisition en mode MRM permet d'analyser plusieurs centaines de transitions ciblées simultanément.

4. Développement d'une méthode de métabolomique ciblée (MRM)

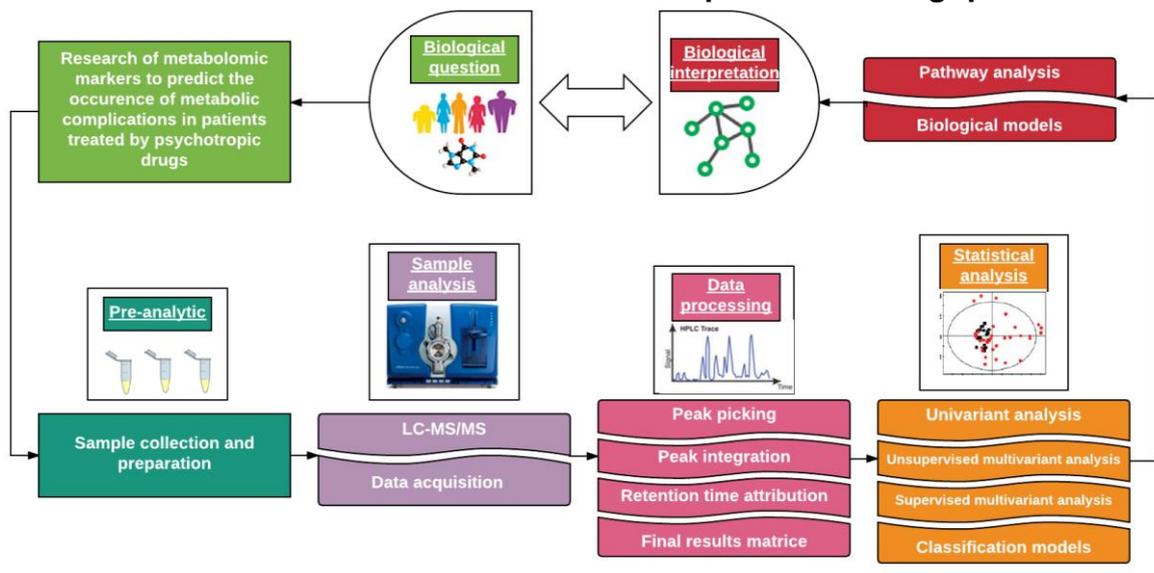
Le développement d'une méthode de métabolomique ciblée a pour but de créer une banque de données interne pour laquelle des métabolites d'intérêt ciblés sont identifiés grâce à leur temps de rétention et leur transition ion parent/ion fils après fragmentation. Ces données d'identification sont obtenues par analyse de standards des métabolites d'intérêt. Les différentes étapes de ce développement de méthode sont :

- Le choix des métabolites d'intérêt ciblés : il dépend des données de la littérature concernant l'importance biologique de ces métabolites, de la disponibilité de standards de métabolites, ainsi que des conditions chromatographiques développées qui doivent nécessairement permettre la séparation de ces différentes molécules. Cette liste de métabolites constitue donc la base de données provisoire des métabolites candidats ;
- L'analyse des standards de métabolites : ils sont analysés par LC-MS/MS, permettant la détection de transitions spécifiques pour chaque métabolite en mode d'ionisation positif et négatif et l'attribution d'un temps de rétention. Ceci permet la création d'une méthode qui contient la liste de l'ensemble des métabolites théoriquement détectables grâce à leurs transitions ion parent/ion fils et temps de rétention spécifiques ;
- La validation de la méthode sur matrice biologique : la méthode est testée sur la matrice biologique d'intérêt pour pouvoir confirmer les transitions sélectionnées pour chaque métabolite et obtenir une liste finale de métabolites détectables en mode d'ionisation positif et négatif.

5. Analyses de métabolomique ciblée (Workflow)

La métabolomique est une méthode très sensible, robuste, permettant l'analyse simultanée d'un grand nombre d'échantillons. Pour ce faire, l'analyse se déroule en plusieurs étapes (56) (Figure 8).

Figure 8 : Les grandes étapes de la démarche de métabolomique ciblée : de la collecte d'échantillons à l'interprétation biologique.



a) Question biologique

L'approche de métabolomique ciblée répond à une question biologique telle que « Quels sont les taux de métabolites spécifiques dans l'échantillon ? Comment sont perturbées ces voies particulières d'intérêt ? ». En recherche clinique, cette question est souvent abordée en comparant les profils métabolomiques des échantillons issus de deux groupes, appariés ou non, comme sujets sains/patients malades, patients avant/après une exposition, ou encore patients répondeurs/non répondeurs à un traitement, par exemple.

b) Préparation d'échantillons

Les analyses métabolomiques peuvent être réalisées sur tous types de matrices liquides ou cellulaires telles que le sang (plasma ou sérum), les urines, la salive, le LCR, les larmes, les tissus ou biopsies, le condensat d'air exhalé, les cultures cellulaires etc. Le type de matrice utilisé dépendra de la question biologique posée. Par exemple, le sang est un fluide qui irrigue les différentes parties du corps et donc a la capacité de bien refléter le métabolome tissulaire. Néanmoins, cette complexité peut entraîner une dilution des métabolites présents en faible quantité, qui peuvent pourtant être spécifiques d'un tissu. Ainsi, dans le cas d'une analyse plus spécifique d'organe, un prélèvement tissulaire sera plus approprié. Les urines, quant à elles, permettent un prélèvement moins invasif et en quantité supérieure.

Les volumes d'échantillons nécessaires à la réalisation des analyses sont assez faibles. Pour les matrices les plus couramment utilisées par exemple, 10 à 100 µL de sérum, plasma ou urines peuvent suffire.

La phase pré-analytique constitue une étape cruciale dans le bon déroulement des analyses et pour l'interprétation des résultats de métabolomique. Cette étape présente un haut niveau de criticité en recherche clinique, puisqu'elle garantit, d'une part, la conservation des métabolites d'intérêt avant analyse et, d'autre part, la comparabilité des résultats obtenus pour chaque groupe d'intérêt.

Dans le cas de prélèvements sanguins, matrice choisie dans cette étude, le type d'anticoagulant utilisé peut influencer les analyses. Un choix doit donc être effectué au début de l'étude et doit être strictement respecté tout au long des prélèvements. Aucun consensus n'est actuellement défini, bien que l'utilisation de l'anticoagulation par héparinate de lithium semble engendrer moins d'interférences analytiques (57).

Une fois les prélèvements sanguins effectués, et prétraités si nécessaire, un aliquotage suivi d'une congélation rapide à - 80°C jusqu'à analyse est nécessaire.

En effet, le sérum ou le plasma contiennent une grande quantité d'enzymes qu'il est nécessaire d'inactiver grâce à la congélation à - 80°C. La stabilité des métabolites à cette température n'a pas été étudiée, mais il est imaginable que cette stabilité soit dépendante de chaque métabolite. Il est déconseillé d'effectuer plusieurs cycles de congélation et décongélation, pouvant influencer la stabilité des métabolites, d'où l'intérêt d'effectuer plusieurs aliquots avant congélation et de ne les utiliser qu'une seule fois.

Avant l'injection dans le système analytique, les échantillons sanguins subissent une préparation comprenant des étapes successives de déprotéinisation, lyophilisation et reconstitution, effectuées sur glace. En effet, cette matrice complexe est composée notamment de molécules indésirables de haut poids moléculaire, dont il est possible de s'affranchir par précipitation dans un solvant organique. Les étapes de lyophilisation et reconstitution dans un solvant de reprise adapté permettent quant à elles de garantir une solubilisation optimale de l'ensemble des métabolites avant injection dans le système analytique.

c) Analyse LC-MS/MS et Data pre-processing

Tous les échantillons ainsi préparés sont injectés dans le système analytique. Pour s'assurer de la stabilité et de la répétabilité analytique tout au long des injections, un échantillon de Contrôle de la Qualité (QC) est régulièrement analysé. Il permet également d'apporter des données utilisées pour effectuer une correction du signal à l'intérieur ou entre différents sets d'analyses. Il est composé d'un mélange (ou pool) des différents échantillons biologiques analysés, subissant le même traitement que précédemment décrit.

A l'issue de l'analyse, les données obtenues sont représentées sous forme d'un ensemble de pics appelé chromatogramme. Un premier prétraitement des données est nécessaire pour caractériser l'ensemble des métabolites détectés, grâce notamment à leur rapport m/z et leur temps de rétention spécifique. Cette étape permet également de traiter certains problèmes analytiques, comme d'éliminer les pics correspondant au bruit de fond, corriger la ligne de base, éliminer les modifications du temps de rétention dues aux conditions chromatographiques, par exemple. L'étape de *data pre-processing* permet ainsi de transformer les profils chromatographiques en une matrice de données de surfaces sous la courbe exploitable par les outils d'analyses statistiques.

d) Analyses statistiques des données

La matrice de données de grande dimension obtenue est normalisée et s'en suit une analyse statistique des résultats dans le but de faire ressortir des profils métaboliques pertinents, et ainsi répondre à la question biologique posée. Deux types d'analyses statistiques sont utilisables : les analyses univariées et multivariées. Les analyses statistiques univariées sont des techniques classiquement utilisées en biologie. Elles permettent d'analyser une à une les variables explicatives sans tenir compte des interactions existant entre les variables. Les analyses multivariées, plus utilisées pour les « Big Data », permettent l'étude simultanée de plusieurs variables. Une partie de l'analyse multivariée regroupe les techniques pour réduire la dimensionnalité des données afin de résumer et visualiser dans un espace réduit l'information biologiquement pertinente contenue dans le jeu de données. L'analyse statistique comprend typiquement des méthodes supervisées (Ex : régression des

moindres carrés partiels ou PLS) et non supervisées (Ex : Analyse en Composante Principale ou ACP).

e) Interprétation biologique

L'étape d'interprétation biologique permet de répondre aux deux objectifs principaux d'une analyse métabolomique. Le premier est d'identifier des biomarqueurs d'intérêt ou un panel de biomarqueurs, qui permet de prédire un phénotype étudié. Le second est de mettre en évidence des voies métaboliques et, par conséquent, les protéines et/ou gènes qui conduisent à ce phénotype (58). Alors que les biomarqueurs, une fois validés, permettent une utilisation immédiate, la connaissance des voies métaboliques peut permettre de cibler une activité enzymatique, un transporteur de métabolites ou un facteur de transcription régulant le processus métabolique. Ceci est possible grâce à des analyses statistiques de comparaison des métabolites d'intérêt avec des bases de données de voies métaboliques (ex : KEGG), ou encore en visualisant les données sous forme d'un réseau d'interactions. Une autre manière d'utiliser la métabolomique est d'intégrer les données obtenues avec d'autres jeux de données (génomiques, transcriptomiques, protéomiques). Le but est de parvenir à une vision globale de la manière dont fonctionne le métabolisme, on parle alors de biologie intégrative.

6. Métabolomique et psychotropes

Une série d'études récentes a montré la faisabilité des analyses métabolomiques dans la population psychiatrique (59). Plusieurs études se sont intéressées aux mécanismes physiopathologiques et à la mise en évidence de marqueurs diagnostiques associés au syndrome dépressif, aux troubles anxieux, aux troubles bipolaires, ou à la schizophrénie, *via* l'analyse comparative de différentes matrices chez des patients malades et des sujets sains, telles que le LCR, le cerveau (*post-mortem*), ou encore le sang périphérique. Des signatures métaboliques spécifiques ont ainsi été mises en évidence, suggérant des troubles du métabolisme énergétique (60), du système de défense antioxydante et de stress oxydatif (61), du système de neurotransmission, et de la synthèse de myéline, d'acides gras et de phospholipides (62).

Des signatures métaboliques spécifiques ont également été mises en évidence après exposition à plusieurs médicaments psychotropes, soulignant des dérégulations métaboliques et apportant des pistes mécanistiques quant à l'efficacité ou aux effets indésirables des traitements. Par exemple, les perturbations observées chez les schizophrènes touchant les acylcarnitines (63), le métabolisme des neurotransmetteurs, le métabolisme des acides aminés, le système de défense antioxydante, la biosynthèse des acides gras, ou encore le métabolisme des phospholipides semblent partiellement normalisés après un traitement psychotrope (64,65).

Non seulement l'empreinte métabolomique observée semble être fonction du type de traitement instauré, mais celle-ci semble également varier selon la pathologie traitée (66).

Bien que de nombreuses études métabolomiques tentent de comprendre le mécanisme physiopathologique de la maladie, peu d'entre elles abordent la survenue des complications pondérales et métaboliques chez les patients traités par psychotropes. Une étude a comparé les profils métabolomiques de patients stratifiés en fonction du niveau de risque de complications métaboliques (élevé, moyen ou faible) évalué par rapport au type de psychotropes utilisés. Douze métabolites dont la détection était significativement différente entre les groupes et les échantillons contrôles ont été mis en évidence. Ces métabolites entrent en jeu directement ou indirectement dans le cycle de Krebs, confirmant l'hypothèse d'une dérégulation de la chaîne mitochondriale et expliquant les dérégulations du métabolisme énergétique différentes dans les groupes étudiés (67). D'autres études ont permis de souligner une signature lipidomique incluant des triacylglycérols à faible nombre de carbones et de doubles liaisons, permettant de mettre en évidence des patients plus à risque de développer une prise de poids ou des complications métaboliques lors du diagnostic et avant un traitement par psychotropes (68). Néanmoins, la liste des résultats reproductibles est limitée, reflétant la complexité des mécanismes impliqués dans la prise de poids pharmaco-induite.

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour examiné le lien entre les variations du métabolome après un mois de traitement et la prise de poids. Nous faisons l'hypothèse que des modifications importantes et précoces (c'est-à-dire après un mois de traitement) dans le profil de métabolites peuvent survenir lors d'un traitement par psychotropes, et qu'elles peuvent être associées au changement de poids à

moyen terme, c'est-à-dire à 3 mois de traitement. Dans cet objectif, nous avons effectué une analyse de métabolomique ciblée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse sur un groupe de patients initiant un traitement par psychotrope.

L'association entre le changement de poids et i) le profil métabolique avant traitement, ii) la variation de profil métabolique entre avant et après 1 mois de traitement, pourrait permettre de mettre en évidence des marqueurs prédictifs de la prise de poids pharmaco-induite.

MATERIEL ET METHODE

I. Stratégie de l'étude et patients inclus dans l'étude

Une étude observationnelle est en cours depuis 2007 dans le département de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois de Lausanne, dans le but d'étudier les facteurs de risques cliniques et génétiques de survenue d'effets indésirables des psychotropes.

Les patients inclus prospectivement ont débuté un traitement psychotrope (Tableau 5), soit dans le cas d'une première instauration de traitement, soit suite à un changement de traitement psychotrope (switch thérapeutique). Un consentement écrit a été recueilli pour tous les patients, après une description détaillée de l'étude. Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Lausanne.

Les données cliniques des patients ont été obtenues lors de leur hospitalisation et leur suivi, sur la base des recommandations internationales pour le suivi métabolique des patients sous psychotropes (69), avant l'instauration du traitement et après 1, 2, 3, 6 et 12 mois de traitement, puis annuellement. La prise de poids et les paramètres biologiques du syndrome métabolique ont été mesurés le matin à jeun. Aucune donnée rétrospective ou évaluée par le patient lui-même n'a été utilisée.

Tableau 5 : Classification pharmacologique des traitements étudiés dans ce projet

Classe thérapeutique	Traitement des patients suivis
Antipsychotiques atypiques	Aripiprazole, Amisulpride, Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone, Palipéridone
Antipsychotiques classiques	Zuclopenthixol, Halopéridol
Antidépresseurs	Mirtazapine
Stabilisateurs de l'humeur	Lithium, Valproate

L'adhésion médicamenteuse a été évaluée par dosage sanguin des médicaments. Un seuil arbitraire de 10 % de la concentration thérapeutique basse a été choisi pour vérifier la compliance, ainsi que l'absence de facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique du médicament (phénotype métabolique, interactions médicamenteuses notamment).

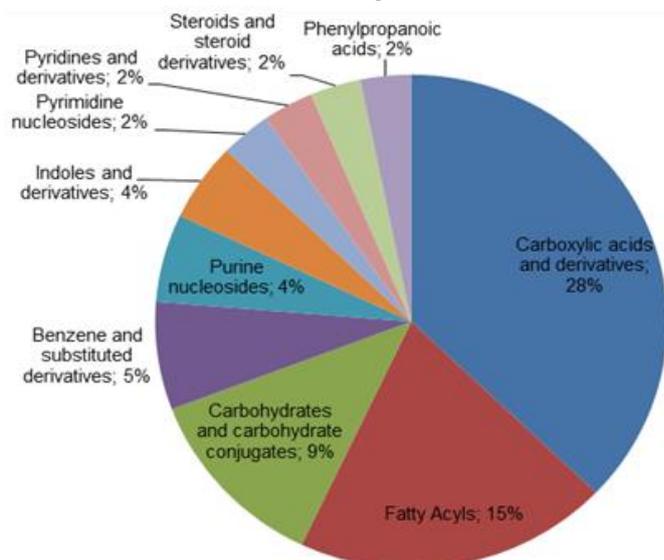
Pour l'étude de métabolomique ciblée, 62 patients ont ainsi été inclus rétrospectivement et les prélèvements sanguins effectués à T0, c'est-à-dire avant la prise du médicament investigué, et T+1 mois, c'est-à-dire après un mois de traitement, ont été analysés. Une condition stricte d'inclusion des patients a été le prélèvement et le prétraitement des échantillons en milieu hospitalier pour pouvoir garantir les conditions pré-analytiques particulières indispensables à l'intégrité des échantillons, c'est-à-dire la centrifugation, l'aliquotage rapide des échantillons prélevés sur EDTA et le stockage rapide à - 80°C jusqu'à analyse des échantillons. Toutes les données de poids disponibles, mesurées à l'instauration du traitement et jusqu'à 100 jours après le début du traitement ont été incluses dans l'étude pour chacun des patients.

II. Analyses de métabolomique ciblée

1. Méthode de métabolomique ciblée

Une méthode de métabolomique ciblée a été développée dans l'unité de toxicologie du Centre Universitaire Romand de Médecine Légale (CURML). Cette méthode permet la détection de 151 transitions en mode d'ionisation positif (Annexe 1) et 80 transitions en mode d'ionisation négatif (Annexe 2), correspondant à un total de 206 métabolites différents impliqués dans des voies métaboliques majeures (Figure 9), telles que la glycolyse, le cycle de Krebs, la voie des pentoses, le métabolisme des acides aminés, permettant un profilage représentatif du métabolome. Ces métabolites ont été sélectionnés, soit en fonction de leur disponibilité sous forme de standards commerciaux, soit en fonction de leur intérêt biologique déjà connu au vu de la littérature.

Figure 9 : Proportions des familles de métabolites explorés par la méthode de métabolomique ciblée utilisée



2. Prélèvement et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction veineuse chez les patients à jeun sur anticoagulant (EDTA) et immédiatement décantés par centrifugation. Le plasma obtenu est aliquoté et stocké à - 80°C. Avant l'injection dans le système analytique, les échantillons sont déprotéinisés. 100 µL de plasma sont extraits par 300 µL de solvant organique MeOH:EtOH (1:1) à froid contenant deux standards internes deutérés (nordiazépam D5 et phénobarbital D5) aux concentrations de 50 ng/mL. Après vortexage pendant 5 secondes, les échantillons sont centrifugés 15 minutes à 14000 g. La phase organique surnageante est extraite et évaporée au speedvac pendant 2 heures environ. Le culot alors obtenu est repris dans 100 µL d'H₂O à 10% de MeOH juste avant injection dans le système analytique. Un pool de plasmas des échantillons à tester est également constitué et traité de la même manière que les autres échantillons. Il est utilisé comme contrôle de qualité (QC) pour tester la stabilité analytique au sein d'une série et pour corriger le signal en cas de fluctuation de réponse.

Cette préparation permet une extraction optimale des métabolites contenus dans la matrice. L'ensemble des échantillons est gardé à + 5°C dans l'autosampler durant toute la durée de l'analyse et les échantillons sont analysés au cours de deux sets séparés dans le temps. Pour vérifier la comparabilité de ces deux sets, 13 échantillons sont analysés aussi bien dans le premier que dans le deuxième set,

formant des « doublons » d'analyses. L'ordre d'analyse des échantillons de chaque set est randomisé pour éviter les biais analytiques et un QC est intercalé tous les 7 échantillons. Les analyses sont effectuées deux fois, une première fois en mode d'ionisation positif et une seconde fois en mode négatif.

3. Chromatographie liquide

La séparation chromatographique a été réalisée sur colonne de phase inverse C18 Kinetex® (2,6 µm, 100×2,1 mm; Phenomenex, USA), à une température de 25°C. La phase mobile est injectée à un débit de 0,250 mL/min et le volume d'injection des échantillons a été fixé à 5 µL. Le temps d'analyse est de 15 minutes par échantillon par mode d'ionisation. La phase mobile en mode d'ionisation positif est constituée d'H₂O à 0,1% d'acide formique (A) et d'acétonitrile à 0,1% d'acide formique (C). La phase mobile en mode négatif est constituée d'H₂O (A), de fluorure d'ammonium à 25 mM (B) et d'acétonitrile (C). Un gradient de phase mobile (Tableau 6), c'est-à-dire une variation de la composition de la phase mobile au cours de l'analyse, permet une séparation optimale des métabolites d'intérêt en commençant par un haut pourcentage de phase aqueuse, qui alterne avec un haut pourcentage de phase organique.

Tableau 6 : Conditions chromatographiques du gradient d'élution de l'analyse de métabolomique ciblée

Temps (min)	Phase mobile A (%)	Phase mobile B (%)	Phase mobile C (%)	Débit (mL/min)
Ionisation en mode positif				
0-1,5	98	-	2	0,250
1,5-6,5	10	-	90	
6,5-8,5	10	-	90	
8,5-9	98	-	2	
9-15	98	-	2	
Ionisation en mode négatif				
0-1,5	96	2	2	0,250
1,5-6,5	8	2	90	
6,5-8,5	8	2	90	
8,5-9	96	2	2	
9-15	96	2	2	

4. Spectrométrie de masse

L'analyse métabolomique a été effectuée sur un spectromètre de masse QTrap 5500 (AB Sciex). Le mode d'ionisation utilisé est l'électrospray et l'analyseur utilisé est un triple quadripôle, utilisé en mode d'acquisition MRM. La source est chauffée à 550 °C. Le débit de gaz de nébulisation est à 30 PSI et le débit du gaz de désolvatation est lui à 20 PSI. Le voltage des capillaires est à 5500 V. Grâce à l'ionisation par électrospray, l'analyse a pu être conduite en mode positif et négatif.

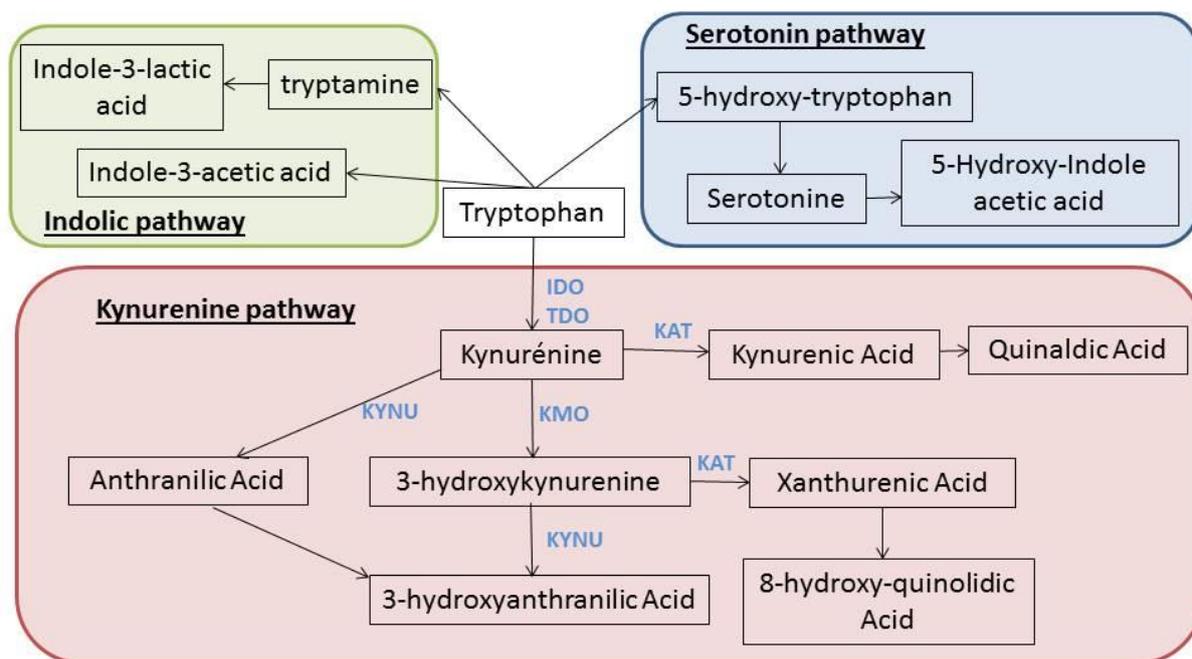
Le logiciel MultiQuant (version 2.0, AB Sciex), couplé à l'appareillage, permet d'analyser les données obtenues par le détecteur et d'obtenir une matrice de données de résultats après une étape de « pre-processing ».

III. Analyses de la voie des kynurénines

1. Méthode de dosage de la voie des kynurénines

La méthode de dosage utilisée a été développée et validée dans le service de Toxicologie et Génopathies du Pôle de Biologie Pathologie Génétique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Elle permet de doser le tryptophane et 14 de ses métabolites (Figure 10), à savoir le 5-hydroxytryptophane, la sérotonine, la kynurénine, la 3-hydroxykynurénine, l'acide 3-hydroxyanthranilique, l'acide xanthurénique, l'acide kynurénique, l'acide quinaldique, l'acide 8-OH-quinaldique, l'acide anthranilique, l'acide 3-indoleacétique, la tryptamine, l'acide 3-indolelactique, l'acide 5-hydroxy indole-3-acétique, couvrant ainsi un large éventail de métabolites impliqués dans cette voie métabolique (70).

Figure 10 : Tryptophane et ses métabolites dosés par la méthode utilisée
Le métabolisme du tryptophane peut être orienté selon trois voies : la voie des kynurénines, la voie de la sérotonine et la voie indolique



2. Préparation des échantillons

Un aliquot des échantillons plasmatiques d'intérêt, conservé à - 80°C, est analysé par méthode quantitative de dosage du tryptophane et de ses métabolites. Avant l'injection dans le système analytique, les échantillons sont déprotéinisés. 50 µL de plasma sont extraits par 50 µL de solvant organique (acétonitrile) contenant deux étalons internes deutérés (tryptophane D5 et acide kynurénique D5). Après vortexage pendant 5 secondes, les échantillons sont centrifugés 8 minutes à 11200 g. 50 µL de la phase organique surnageante sont repris et dilués dans 600 µL d'eau distillée juste avant injection dans le LC-MS/MS. Une gamme de calibration est également réalisée et traitée de la même manière que les autres échantillons, permettant un étalonnage externe pour la quantification des métabolites.

3. Chromatographie liquide

La séparation chromatographique a été réalisée sur colonne de phase inverse Acquity HSS C18 (2,1 μm , 150 \times 1,8 mm; Waters, USA), à une température de 50 °C. La phase mobile est injectée à un débit de 0,40 mL/min et le volume d'injection des échantillons a été fixé à 15 μL . Le temps d'analyse est de 5 min par échantillon. La phase mobile en mode d'ionisation positif est constituée d'H₂O à 0,1% d'acide formique (A) et d'acétonitrile à 0,1% d'acide formique (C). Le gradient de phase mobile utilisé est décrit dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Conditions chromatographiques du gradient d'éluion du dosage de tryptophane et ses métabolites

Temps (min)	Phase mobile A (%)	Phase mobile C (%)	Débit (mL/min)
0-1,0	90	10	0,4
1,0-2,5	60	40	
2,5-3,4	5	95	
3,4-4,0	5	95	
4,0-4,5	90	10	
4,5-5,0	90	10	

4. Spectrométrie de masse

L'analyse a été effectuée à l'aide d'un spectromètre de masse TQ-S (Waters). Le mode d'ionisation utilisé est l'électrospray en mode positif et l'analyseur utilisé est un triple quadripôle, utilisé en mode d'acquisition MRM. La source est chauffée à 150°C. Le débit de gaz de nébulisation est à 50 L/h et le débit du gaz de désolvatation est lui à 1000 L/h. Le voltage des capillaires est à 5500 V.

Le logiciel MassLynx (Waters), couplé à l'appareillage, permet d'analyser les données obtenues par le détecteur et d'obtenir un tableau de données de résultats.

IV. Analyse de données

1. Caractéristiques des patients

Les données démographiques et cliniques sont évaluées à l'introduction des patients dans l'étude. La distribution des données concernant l'âge, le sexe, le tabagisme, le

poids, l'IMC, la pression systolique et diastolique, la glycémie, le cholestérol total, LDL et HDL, ainsi que les triglycérides, est exprimée grâce à leur moyenne \pm écart-type. La proportion d'utilisation de chaque traitement psychotrope de l'étude est également évaluée. La prise de poids est évaluée après un mois de traitement par psychotropes et sa distribution est exprimée grâce à sa moyenne \pm écart-type.

2. Analyses métabolomiques préliminaires

Quatre matrices de résultats sont obtenues, c'est-à-dire une matrice pour chacun des sets et chacun des modes d'ionisation utilisés. Elles sont traitées grâce au logiciel en libre accès MetaboAnalyst 3.0 (<http://www.metaboanalyst.ca/>) pour une analyse statistique univariée et multivariée. MetaboAnalyst est un logiciel en ligne spécialement conçu pour le domaine de la métabolomique. Il est organisé en trois modules (71) : data processing (entrée de données, data pre-processing, normalisation des données), analyse statistique (analyses univariées et multivariées pour sélection de données, groupage et classification), et interprétation fonctionnelle des résultats.

Tout d'abord, chacune des quatre matrices est traitée indépendamment, par une étape de transformation en logarithme, puis normalisées par la somme et par « auto-scaling ». Les données ainsi normalisées sont ensuite assemblées en fonction du mode d'ionisation, pour obtenir deux matrices finales de données. Cette étape permet ainsi de supprimer les biais expérimentaux, c'est-à-dire les biais systématiques dus aux variations des intensités des signaux, les déviations de signaux dus à des erreurs de mesure, et obtenir une distribution normale des données.

Des analyses statistiques de type ACP (Analyse en Composante Principale) sont ensuite réalisées et des score plots sont générés pour obtenir une représentation visuelle de l'intégrité des données. Tout d'abord, une ACP est appliquée sur les données des échantillons analysés en doubles, pour chacun des sets. Cette première analyse permet de vérifier que la normalisation des données a été efficace et que le tableau de données final est exploitable. Ensuite, une ACP est appliquée sur l'ensemble des données, y compris les QC, pour s'assurer de la robustesse de l'analyse et mettre en évidence de potentielles valeurs aberrantes.

Les données appariées des patients sont ensuite analysées par un test de Student, permettant une comparaison des profils métabolomiques obtenus avant et après 1 mois de traitement par psychotropes. La p-value obtenue subit une correction pour la comparaison multiple par le FDR (False Discovery Rate, correction de Benjamin et Hochberg). Les variables présentant une p-value corrigée inférieure à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives et forment l'empreinte métabolomique suite à un traitement d'un mois par psychotrope.

3. Relation entre métabolites à T0 et prise de poids à 1 mois

Tout d'abord, nous avons évalué la capacité à prédire la prise de poids après un mois de traitement à partir des taux des variables d'intérêt évalués avant tout traitement par psychotrope (T0). Pour cela, une régression linéaire mixte est réalisée grâce au logiciel R à partir des variables statistiquement significatives lors du test univarié de Student. La p-value ainsi obtenue subit une correction pour la comparaison multiple par le FDR.

4. Relation entre variation de métabolites et prise de poids sur 3 mois

Pour explorer le caractère prédictif de la variation de métabolites à court terme (après 1 mois de traitement) sur la prise de poids à 3 mois après l'instauration du traitement, un modèle linéaire à effet mixte a été réalisé. Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction de la valeur médiane de la variation de métabolite après un mois de traitement.

Les données de prise de poids recueillies durant les 3 mois suivant l'instauration du traitement ont été utilisées comme variables à expliquer dans ces modèles. Ces modèles ont été ajustés par les données cliniques de sexe et d'âge. La p-value obtenue subit une correction pour la comparaison multiple par le FDR. Des corrections par l'âge et le sexe sont également appliquées. Les variables présentant une p-value corrigée inférieure à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives et comme ayant potentiellement un caractère prédictif sur la prise de poids à moyen terme.

5. Analyses de confirmation : voie des kynurénines

Les données quantitatives appariées sont analysées par un test de Student, permettant une comparaison des métabolites de la voie des kynurénines obtenus avant et après 1 mois de traitement par psychotropes. La p-value obtenue subit une correction pour la comparaison multiple par le FDR. Les variables présentant une p-value corrigée inférieure à 0,05 sont considérées comme ayant une variation statistiquement significatives entre avant et après un mois de traitement par psychotropes.

La relation entre ces métabolites à T0 et la prise de poids après un mois de traitement, ainsi qu'entre la prise de poids au cours des trois mois de traitement et les variations à court terme de métabolites, a été explorée par un modèle linéaire à effet mixte comme décrit précédemment, dans le but de souligner leurs effets prédictifs.

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Les échantillons de plasma de 62 patients ont été inclus dans cette étude métabolomique ciblée. L'âge des patients se situe entre 18 et 81 ans, avec un âge moyen de $37,5 \pm 12,5$ ans. La distribution du sexe était égale entre hommes et femmes. Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 8. Il est à noter que le psychotrope le plus prescrit était l'olanzapine.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques démographiques et cliniques	T0 : Avant traitement par psychotropes
Age (ans), moyenne \pm ET	$37,52 \pm 12,50$
Sexe, % d'hommes	50,0
Tabagisme, %	60,7
Poids (kg), moyenne \pm ET	$73,3 \pm 12,5$
IMC (kg/m^2), moyenne \pm ET	$25,03 \pm 4,64$
Pression systolique (mmHg), moyenne \pm ET	$126,73 \pm 17,61$
Pression diastolique (mmHg), moyenne \pm ET	$81,05 \pm 10,31$
Glycémie (mmol/L), moyenne \pm ET	$5,20 \pm 0,88$
Cholestérol total (mmol/L), moyenne \pm ET	$4,41 \pm 0,89$
Cholestérol HDL (mmol/L), moyenne \pm ET	$1,25 \pm 0,34$
Cholestérol LDL (mmol/L), moyenne \pm ET	$2,59 \pm 0,76$
Triglycérides (mmol/L), moyenne \pm ET	$1,34 \pm 0,81$
Répartition des patients en fonction des traitements psychotropes utilisés dans l'étude (%)	
Olanzapine	20,97
Risperidone	16,13
Amisulpride	11,29
Quétiapine	11,29
Aripiprazole	9,68
Lithium	8,06
Halopéridol	6,45
Zuclopenthixol	6,45
Clozapine	3,23
Valproate	3,23
Mirtazapine	1,61
Palipéridone	1,61
Plus de 1 psychotrope	64,51

La prise de poids, exprimée ici en pourcentage (%), est calculée à partir de la différence de poids entre un temps T et le T0 avant traitement. La prise de poids moyenne après un mois de traitement se situe entre - 2,25 % et + 16,92 %, avec une prise de poids moyenne de $+ 3,81 \pm 4,36$ %. 31 patients ont pris moins de 3 %, 13 patients entre 3 et 5 % et 18 patients plus de 5 %, de leur poids initial après un mois de traitement.

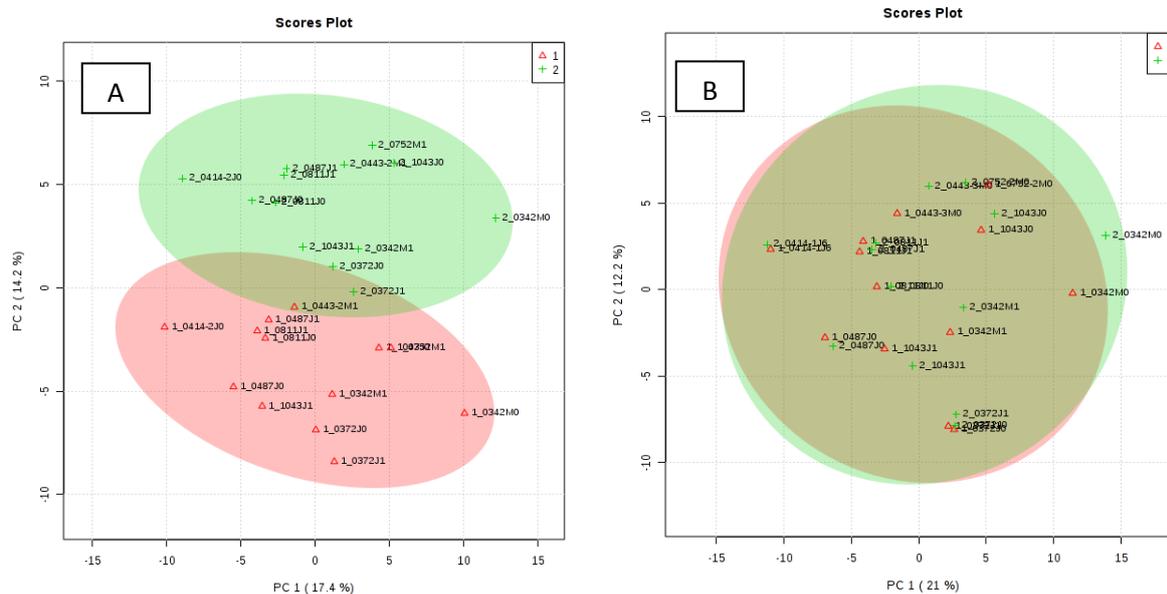
II. Validité des résultats de métabolomique ciblée

Un chromatogramme est obtenu pour chaque échantillon et chaque mode d'ionisation à l'issue de l'analyse par LC-MS/MS. Après l'étape de « data processing » c'est-à-dire l'intégration des pics et la vérification de leur temps de rétention pour générer des données d'aire de pic, 231 transitions ont pu être détectées et intégrées pour être utilisées dans l'analyse statistique. Les données d'aire de pic sont extraites sous forme de matrices, de manière à pouvoir injecter les données dans un logiciel de traitement statistique.

Les quatre matrices des résultats obtenues contiennent 124 lignes correspondant aux 124 échantillons analysés et 231 colonnes correspondant aux transitions détectées lors des analyses métabolomiques.

L'étape de normalisation et d'assemblage des données permet de garantir l'intégrité et la comparabilité des données. Ceci a été vérifié grâce aux résultats des treize échantillons analysés au cours des deux sets d'analyses, comparés avant et après normalisation. Ces données ont été analysées par méthode multivariée d'ACP, technique de classification non supervisée permettant de réduire la dimensionnalité des données et de projeter des données complexes de grande dimension pour obtenir un nouveau système de coordonnées dans un plus petit nombre de dimensions. Le but est de visualiser la répartition spontanée des échantillons dans un espace à deux dimensions. La carte factorielle du poids des individus issue de l'ACP, encore appelée « score plot » permet une représentation visuelle de ces données (Figure 11), montrant les variations entre les échantillons selon les nouvelles composantes. Ici, les données des mêmes échantillons, non superposables entre les deux sets avant normalisation, sont comparables après normalisation.

Figure 11 : Score plots des analyses ACP inter-set
Données acquises en mode d'ionisation positif pour les patients du 1^{er} set d'analyses (en rouge) vs deuxième set d'analyses (en vert) : (A) avant normalisation ; (B) après normalisation. Les ellipses correspondent à la représentation de l'intervalle de confiance à 95% des résultats.



De façon complémentaire, la distribution des données normalisées présente une forme gaussienne (Annexe 3), centrée sur zéro. Les matrices sont donc supposées centrées et réduites après l'étape de normalisation.

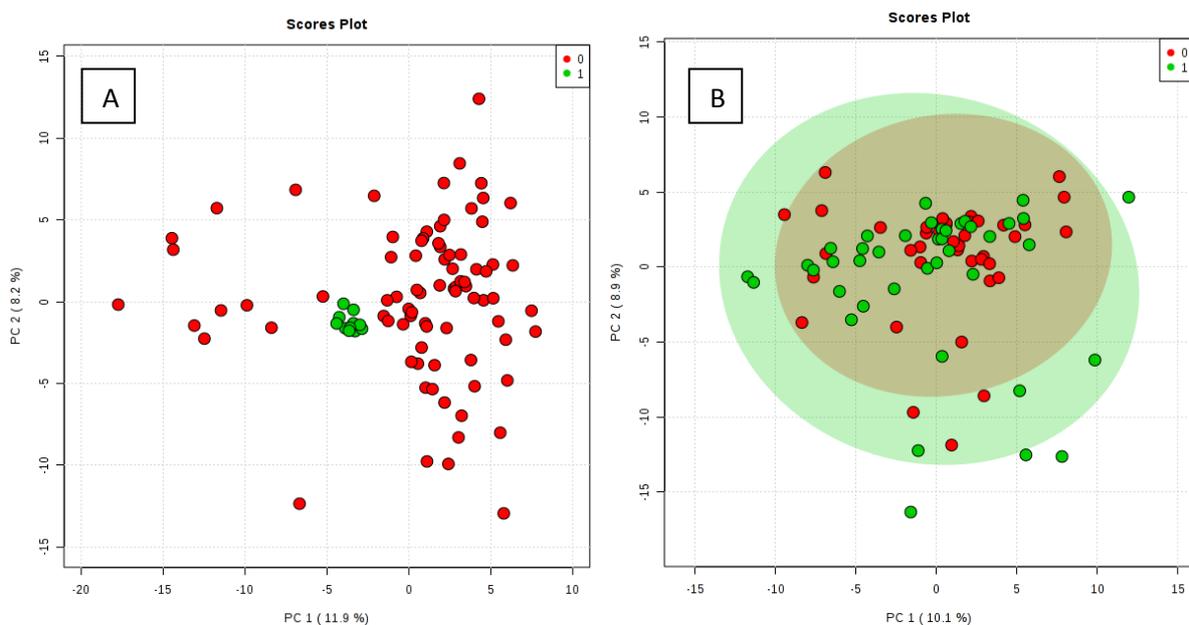
Dans un second temps, l'ACP est effectuée sur les données analytiques obtenues avec les QC (Figure 12A). En effet, l'injection d'un pool d'échantillons à tester tous les 7 échantillons analysés permet de s'assurer de la stabilité et de la répétabilité de la méthode métabolomique, puisque le pool est de composition la plus proche des échantillons biologiques. Si les QC sont regroupés ensemble dans l'espace des composantes principales, cela veut alors dire que les différences relatives entre les injections répétées, représentant les variations du système analytique, sont plus petites que les différences biologiques entre les échantillons. Ceci signifie que la variabilité analytique est faible. Ces données confortent la robustesse de la méthode.

Les données analytiques obtenues avec l'ensemble des patients sont aussi sujettes à des analyses multivariées d'ACP (Figure 12B). Ici, les données de patients sont plutôt réparties aléatoirement, signifiant que la variabilité de notre jeu de données biologiques est très importante. La variabilité due à un éventuel effet maladie ou

traitement pourra donc être mise en évidence facilement si elle existe. Dans le cas contraire, soit la variabilité entre les échantillons est très faible, soit le système analytique est instable.

Figure 12 : Score plots des analyses ACP intra-set

Données acquises en mode d'ionisation positif pour (A) patients (en rouge) vs pool (en vert) ; (B) patients avant traitement (en rouge) et après 1 mois de traitement (en vert).



Ces différentes analyses permettent donc de s'assurer de la validité des résultats obtenus par métabolomique ciblée après normalisation des données et d'utiliser les jeux de données obtenus pour la mise en évidence d'une signature métabolomique spécifique d'un traitement par psychotropes par analyses statistiques.

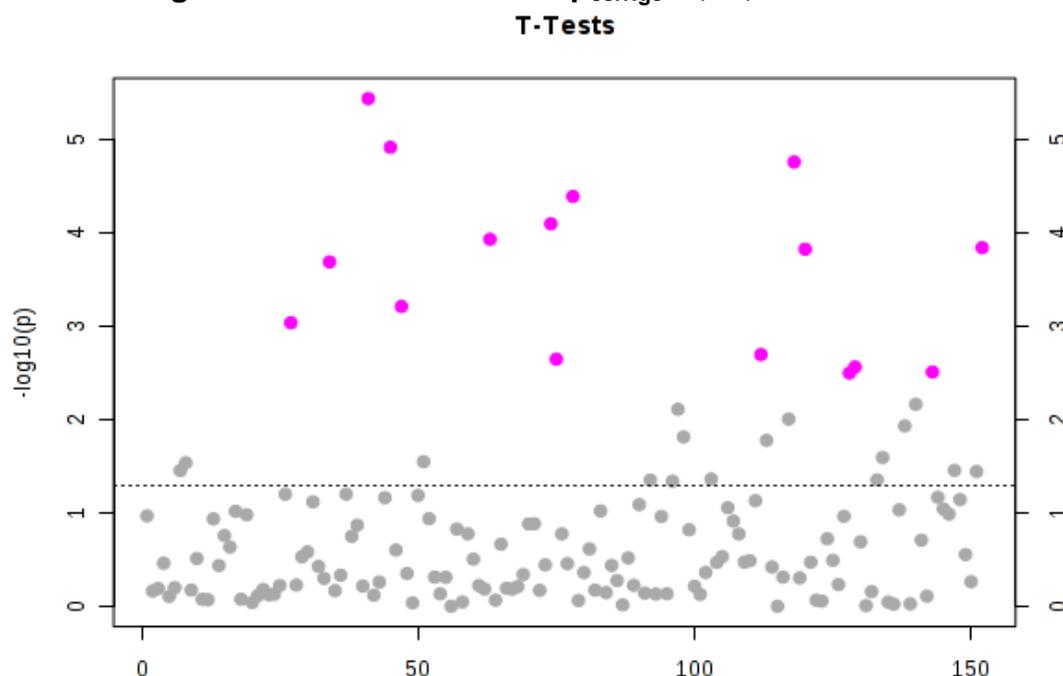
III. Signature métabolomique après 1 mois de traitement par psychotropes

1. Analyses métabolomiques préliminaires

Au vu de l'intervariabilité observée, des analyses statistiques univariées, telles que le test de Student, ont été appliquées au jeu de données pour comparer les profils métaboliques des patients appariés avant et après 1 mois de traitement. Le t-test compare ici les moyennes de chaque composé, pour mettre en évidence des métabolites présentant une variation statistiquement significative. Afin de prendre en considération le risque d'augmenter le nombre de faux-positifs par la multiplication des comparaisons, les résultats des tests statistiques doivent être corrigés. Le contrôle par FDR est utilisé ici dans cette étude exploratoire et estime la proportion q des erreurs de type I parmi les métabolites estimés différenciellement exprimés. Un seuil de p-value ajusté grâce au FDR est ainsi fixé à 0,05. Chez les patients appariés avant et après traitement, dix-neuf métabolites, ainsi qu'un ratio de métabolites, ont été mis en évidence et montrent un changement statistiquement significatif (Figure 13).

Figure 13 : Manhattan plot des métabolites significatifs

Données appariée avant et après un mois de traitement, acquises en mode d'ionisation positif, analysées par t-test avec une p-value ajustée par le FDR. Le seuil de significativité est fixé à une $p_{\text{corrigé}} < 0,05$, transformées en $-\log_{10}(p)$.



Quinze de ces métabolites significatifs ont été mis en évidence en mode d'ionisation positif, les quatre autres en mode d'ionisation négatif. Les 19 métabolites significatifs appartiennent à différentes classes métaboliques : acides aminés (n=5), carnitines (n=6), acides carboxyliques (n=4), catécholamines (n=1), nucléosides (n=1), pyridine (n=1) et tétrapyrrole (n=1) (Tableau 9). Ils sont identifiés par leur nom, ainsi que par leur numéro HMDB (base de données sur les métabolites humains disponible gratuitement en ligne).

Tableau 9 : Métabolites présentant une variation significative entre avant et après un mois de traitement par psychotropes
Analyse par t-test avec une p-value ajustée par le FDR. Le seuil de significativité est fixé à une $p_{\text{corrigé}} < 0,05$.

Métabolites	Mode d'ionisation	Numéro HMDB	$p_{\text{corrigé}}$	Classes métaboliques
MALONATE	négatif	HMDB00691	4E-05	Acide carboxylique
HYDROXYPYRUVATE	négatif	HMDB01352	0,0005	Acide carboxylique
CREATINE	positif	HMDB00064	0,0005	Acide aminé
DECANOYLCARNITINE	positif	HMDB00651	0,0008	Carnitine
OCTANOYLCARNITINE	positif	HMDB00791	0,0008	Carnitine
ACIDE D-GALACTURONIQUE	négatif	HMDB02545	0,0009	Acide carboxylique
LAUROYLCARNITINE	positif	HMDB02250	0,001	Carnitine
KYNURENINE	positif	HMDB00684	0,002	Acide aminé
HEXANOYLCARNITINE	positif	HMDB00705	0,002	Carnitine
OLEYLCARNITINE	positif	HMDB05065	0,003	Carnitine
BILIVERDINE	positif	HMDB01008	0,003	Tétrapyrrole
DEOXYURIDINE	positif	HMDB0000012	0,01	Nucléoside
6-HYDROXYDOPAMINE	positif	HMDB0001537	0,01	Catécholamine
N-AMIDINO-L-ASPARTATE	positif	HMDB0003157	0,02	Acide aminé
L-ALANINE	positif	HMDB00161	0,02	Acide aminé
PYRIDOXAMINE	positif	HMDB0001431	0,03	Pyridine
THYROXINE	positif	HMDB0000248	0,03	Acide aminé
PROPIONYLCARNITINE	positif	HMDB0000824	0,03	Carnitine
3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARATE	négatif	HMDB0000355	0,04	Acide carboxylique
KYNURENINE/TRYPTOPHANE ratio	positif	-	0,003	-

Sept métabolites, L-alanine, kynurénine, 6-hydroxydopamine, N-amidino-L-aspartate, pyridoxamine, propionylcarnitine, et créatine, ont subi une augmentation après un mois de traitement par psychotropes. Au contraire, les douze autres métabolites ont subi une tendance inverse et ont significativement diminué après 1 mois de traitement. En plus de ces métabolites, le ratio kynurénine/tryptophane (K/T) des valeurs obtenues en mode d'ionisation positif est également significativement augmenté après 1 mois de traitement.

Une séparation faisant ressortir une liste de 19 métabolites significatifs, et un ratio, a donc pu être mise en évidence. Ceci suggère que des perturbations métaboliques sont bien présentes et détectables après un traitement pharmacologique d'un mois par psychotropes.

2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines

Quinze métabolites de la voie des kynurénines ont été quantifiés par LC-MS/MS. Une analyse statistique univariée, par test de Student, compare les moyennes de chaque composé, pour mettre en évidence des métabolites présentant une variation statistiquement significative. Un seuil de p-value ajusté grâce au FDR est ainsi fixé à 0,05. Parmi ces métabolites, la kynurénine ($p_{\text{corrigé}} = 0,0005$) et le 5-hydroxy-tryptophane ($p_{\text{corrigé}} = 0,02$) augmentaient de façon statistiquement significative après un mois de traitement par psychotropes. Le ratio K/T ($p_{\text{corrigé}} = 0,02$) augmentait également de façon statistiquement significative après un mois de traitement.

IV. Relation entre métabolites à T0 et prise de poids à 1 mois

1. Analyses métabolomiques préliminaires

La mise en évidence d'une signature métabolomique après un mois de traitement constituée de 19 métabolites différents nous amène à nous demander si ces métabolites pourraient présenter un caractère prédictif sur la prise de poids avant l'instauration d'un traitement psychotrope susceptible d'être à l'origine de cet effet

indésirable. La régression linéaire mixte réalisée n'était pas statistiquement significative pour l'ensemble des 19 métabolites testés ($p_{\text{corrigé}} > 0,05$), écartant donc l'hypothèse du caractère prédictif à T0 sur la prise de poids à 1 mois.

2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines

Les dosages quantitatifs de kynurénine, du 5-hydroxy-tryptophane, ainsi que le ratio K/T, augmentent de façon statistiquement significative après un mois d'exposition aux psychotropes. La régression linéaire mixte réalisée sur ces données quantitatives n'était pas statistiquement significative pour la kynurénine, le 5-hydroxy-tryptophane, et le ratio K/T, écartant donc l'hypothèse du caractère prédictif à T0 sur la prise de poids à 1 mois.

V. Relation entre variation de métabolites à 1 mois et prise de poids sur 3 mois

Les données de poids ont été enregistrées avant instauration d'un nouveau traitement par psychotrope et jusqu'à 100 jours après le début du traitement. Un total de 298 mesures de poids pour les 62 patients (Tableau 10) ont permis d'utiliser la variable prise de poids (%) comme variable d'intérêt dans un modèle linéaire à effet mixte.

Tableau 10 : Distribution des mesures de poids obtenues sur 100 jours de suivi des 62 patients

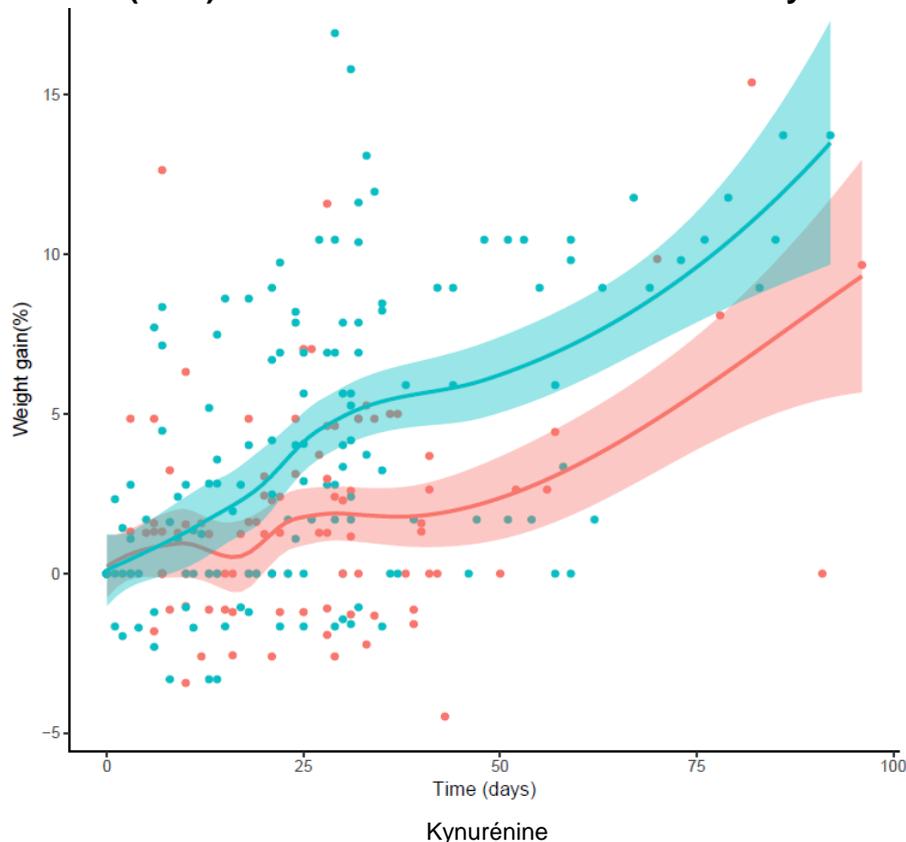
Moment de la mesure de poids (jours)	Nombre de valeurs dans cet intervalle	Nombre de patients concernés
T0	62	62
] T0 - T30]	153	62
] T30 - T60]	66	38
] T60 - T100]	17	7

1. Analyses métabolomiques préliminaires

Le modèle linéaire à effet mixte appliqué aux 19 métabolites précédemment significatifs met en évidence la kynurénine ($p_{\text{corrigé}} = 0,0046$), la biliverdine ($p_{\text{corrigé}} = 0,0046$) et l'hexanoylcarnitine ($p_{\text{corrigé}} = 0,0046$) comme significatifs lorsque la p-value est ajustée par le FDR, l'âge et le sexe. Ainsi, ces trois métabolites présentent une variation à court terme, c'est-à-dire après un mois de traitement, significative pour prédire la prise de poids à moyen terme, c'est-à-dire jusqu'à 3 mois après le début du traitement, parmi les 19 métabolites étudiés. C'est également le cas du ratio K/T ($p_{\text{corrigé}} = 0,0036$).

La représentation graphique de ce modèle (Figures 14 et 15) permet une visualisation de la prise de poids, au cours des 100 jours après l'instauration d'un traitement psychotrope, chez les patients présentant une variation de métabolites supérieure (bleu) ou inférieure (rose) à la valeur médiane de la variation de ce métabolite, avec un intervalle de confiance à 95% (zone colorée).

Figure 14 : Prédiction de la prise de poids par la kynurénine.
Les courbes représentent la prise de poids moyenne des patients présentant une variation de métabolites après un mois de traitement supérieure (bleu) ou inférieure (rose) à la valeur médiane de variation de kynurénine.

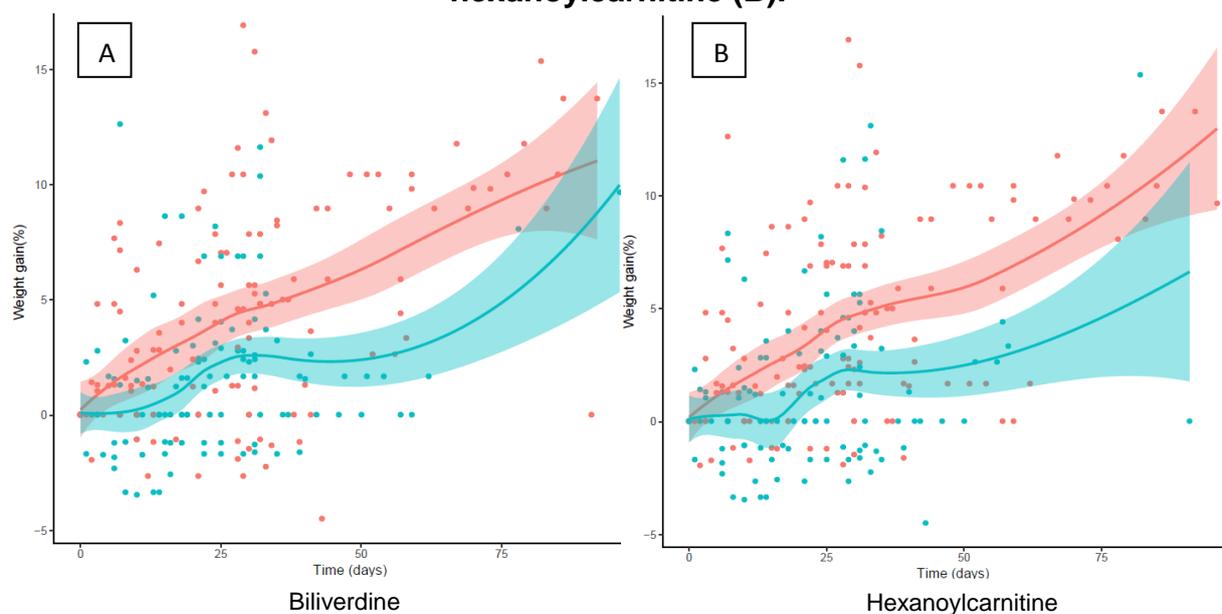


Les patients présentant une variation de kynurénine après un mois de traitement supérieure à la valeur médiane de la variation de kynurénine ont une prise de poids plus importante lors des 3 premiers mois de traitement que les patients présentant une variation de ce métabolite inférieure à la valeur médiane (Figure 14).

Au contraire, les patients présentant une variation de biliverdine (Figure 15A) ou d'hexanoylcarnitine (Figure 15B) après un mois de traitement inférieure à la valeur médiane de la variation de biliverdine ou hexanoylcarnitine ont une prise de poids plus importante lors des 3 premiers mois de traitement que les patients présentant une variation de ce métabolite inférieure à la valeur médiane.

Figure 15 : Prédiction de la prise de poids par la biliverdine et l'hexanoylcarnitine.

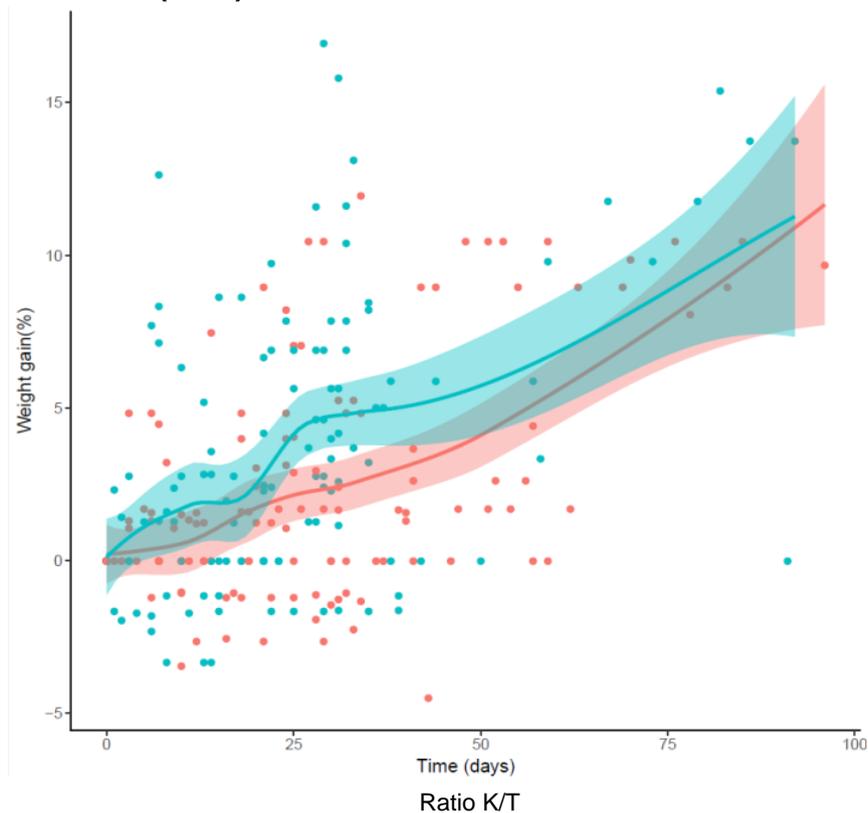
Les courbes représentent la prise de poids moyenne des patients présentant une variation de métabolite après un mois de traitement supérieure (bleu) ou inférieure (rose) à la valeur médiane de variation de biliverdine (A) ou hexanoylcarnitine (B).



2. Résultats des analyses de confirmation : voie des kynurénines

Le modèle linéaire à effet mixte appliqué aux 3 métabolites de la voie des kynurénines significatifs met en évidence le ratio K/T ($p_{\text{corrigé}} = 0,041$) comme statistiquement significatif lorsque la p-value est ajustée par le FDR, l'âge et le sexe, montrant que cette variation peut aider à prédire la prise de poids à moyen terme, c'est-à-dire sur 3 mois. Ainsi, les patients présentant une variation du ratio K/T après un mois de traitement supérieure à la valeur médiane du ratio présentent une prise de poids plus importante durant les trois premiers mois de traitement que les patients avec un ratio inférieur à cette valeur médiane.

Figure 16 : Prédiction de la prise de poids par le ratio K/T
Les courbes représentent la prise de poids des patients présentant une variation de métabolite après un mois de traitement supérieure (bleu) ou inférieure (rose) à la valeur médiane de variation du ratio.



DISCUSSION

Cette étude a montré la faisabilité des analyses métabolomiques pour mettre en évidence des profils métaboliques spécifiques des conditions étudiées. Les contrôles de qualité utilisés tels que les standards internes, ainsi que les analyses répétées du pool de plasmas, ont démontré la stabilité et la répétabilité de la méthode métabolomique ciblée développée, notamment pour cette étude. La méthode ainsi contrôlée apparaît robuste et sans variabilité analytique sur l'ensemble des 24 heures d'analyses, permettant de valider les résultats obtenus par LC-MS/MS.

A notre connaissance, cette étude est la première à effectuer une analyse métabolomique sur 62 patients débutant un traitement par psychotropes dans le but de mettre en évidence une signature métabolomique robuste de dérégulation du métabolisme après prise de traitement et surtout essayant de prédire précocement la survenue d'une prise de poids pharmaco-induite sur les trois premiers mois de traitement.

I. Différences métaboliques observées avant et après traitement par psychotropes

La comparaison des profils métabolomiques de chaque patient avant et après un mois de traitement a mis en évidence 19 métabolites clés qui appartiennent à différentes classes et voies métaboliques telles que des acides aminés, carnitines, acides carboxyliques, catécholamines, nucléoside, pyridine et tetrapyrrole. Ceci suggère donc des dérégulations métaboliques survenant après traitement par psychotropes, observables précocement c'est-à-dire après seulement 1 mois de traitement. Les métabolites L-alanine, kynurénine, 6-hydroxydopamine, N-amidino-L-aspartate, pyridoxamine, propionylcarnitine et créatine ont subi une augmentation après un mois de traitement par psychotropes. Au contraire, les douze autres métabolites, décanoylcarnitine, octanoylcarnitine, lauroylcarnitine, hexanoylcarnitine, oleylcarnitine, deoxyuridine, thyroxine, propionylcarnitine, malonate, hydroxypyruvate, acide D-galacturonique, 3-hydroxy-3-methylglutarate ont

significativement diminué après 1 mois de traitement. En plus de ces métabolites, le ratio kynurénine/tryptophane est également augmenté après 1 mois de traitement.

Des anomalies des acylcarnitines, de la créatine et du métabolisme de la 6-hydroxydopamine ont été rapportés précédemment comme suggérant une dérégulation du métabolisme énergétique (72) et du stress oxydatif (73,74), qui peut refléter une demande énergétique intracellulaire importante (75).

Notre analyse a couvert 10 acylcarnitines à longue ou courte chaîne, dont la variation après un mois de traitement est cohérente avec de récentes études de la littérature. Notamment, l'étude de Kriisa et al. (63) a utilisé une méthode de métabolomique ciblée sur un panel de 39 acylcarnitines et a montré que les patients présentant des épisodes psychotiques avaient des taux plus élevés d'acylcarnitines à longue chaîne (tetradecenoylcarnitine, hexadecanoylcarnitine, octadecenoylcarnitine), ainsi que des taux plus bas d'acylcarnitines à courte chaîne (propionylcarnitine) par rapport aux patients contrôles sains. Cette tendance s'est inversée après sept mois de traitement par psychotropes, soulignant des niveaux plasmatiques d'acylcarnitines à courte chaîne significativement augmentés et d'acylcarnitines à longue chaîne significativement diminués après un traitement par psychotropes. L'étude de Cao et al. (76) effectuant une analyse métabolomique non ciblée sur 122 individus schizophrènes présente une diminution de quatre acylcarnitines à longue chaîne (oleylcarnitine, L-palmitoylcarnitine, linoleylcarnitine, L-acetylcarnitine) après huit semaines de traitement par psychotropes. Ceci confirme des dysfonctionnements mitochondriaux lors de pathologies psychiatriques, qui reflètent une dérégulation de la bêta-oxydation des acides gras, qui sont également modulés par les traitements psychotropes (77,78).

L'alanine et la pyridoxamine, impliquées dans le métabolisme des acides aminés et du stress carboné, ont précédemment été corrélées à une amélioration des symptômes de la schizophrénie (79,80).

Nos résultats ont également démontré une altération des niveaux de la kynurénine, un métabolite impliqué dans la voie de dégradation du tryptophane, ainsi que dans les niveaux de biliverdine. A notre connaissance, des variations directes de biliverdine n'ont pas encore été décrites chez les patients psychiatriques ou après un traitement par psychotropes. Des études, ciblées sur des pathologies non

psychiatriques telles que la maladie de Parkinson (81), ont mis en évidence une augmentation de la biliverdine chez les malades par rapport aux témoins sains, mettant en cause le métabolisme redox et des dysfonctionnements mitochondriaux entre patients sains et malades. Jez et al. (82) ont montré qu'une exposition à l'acide valproïque inhibe l'hème oxygénase, une enzyme cytoprotectrice qui dégrade l'hème en biliverdine. La diminution de la biliverdine observée après traitement par psychotropes dans notre étude semble donc cohérente avec ces observations, mais nécessiterait d'être confirmée notamment par une analyse quantitative de cette voie métabolique particulière.

Un dosage quantitatif de 15 métabolites issus de la voie des kynurénines a permis de renforcer les résultats trouvés en confirmant une dérégulation dans les concentrations de kynurénine, du 5-hydroxy-tryptophane et du ratio kynurénine/tryptophane après un mois de traitement. Le 5-hydroxy-tryptophane est un produit de dégradation de tryptophane, et un métabolite intermédiaire précurseur de la sérotonine. Le métabolisme du tryptophane en kynurénine, quant à lui, est catalysé par les enzymes indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) qui sont inductibles par de nombreuses cytokines liées à l'inflammation, ainsi que par d'autres molécules bioactives (83). Cette réaction enzymatique est le point de départ de la voie des kynurénines qui conduit à la synthèse de NAD⁺. Plusieurs études ont décrit une augmentation des niveaux de kynurénine chez les patients schizophrènes et bipolaires (84), et après un traitement par psychotropes (67), ce qui est cohérent avec les résultats de cette étude.

II. Relation entre profils métabolomiques et prise de poids

En considérant les effets de la prise de poids sur l'espérance de vie, l'observance et la qualité de vie des patients sous psychotropes, il y a un réel besoin d'identifier des marqueurs qui puissent aider à prédire les effets indésirables métaboliques de ces traitements, et notamment la prise de poids.

Un biomarqueur prédictif idéal dans cette situation est un marqueur pouvant être mesuré avant toute prise de traitement et permettant une prédiction d'une prise de

poids à court, moyen, ou long terme. Ici, les 19 métabolites d'intérêt mesurés à T0, c'est-à-dire avant toute prise de traitement, n'ont pas montré de corrélation avec la prise de poids après un mois de traitement. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'ensemble des métabolites explorés par les dosages quantitatifs de la voie des kynurénines. Aucune empreinte métabolomique à T0, spécifique d'une prise de poids, n'a donc pu être ici mise en évidence.

Pour aller plus loin dans cette démarche prédictive, nous avons utilisé comme variable de réponse la variation de métabolites entre avant et après un mois de traitement. En utilisant la signature métabolomique des 19 métabolites qui différencient les patients avant et après un mois de traitement psychotrope, nous avons utilisé une prédiction par un modèle linéaire à effet mixte pour évaluer l'effet de cette variation de métabolites à court terme (1 mois) sur l'évolution du poids à moyen terme (3 mois). Trois variations de métabolites sont significativement liées à la prise de poids à moyen terme. Ainsi, une variation de kynurénine supérieure à la valeur médiane du changement de kynurénine, ainsi qu'une variation de biliverdine et d'hexanoylcarnitine inférieure à la valeur médiane du changement de biliverdine et d'hexanoylcarnitine, pourrait améliorer la capacité à détecter des patients avec une prise de poids plus importante sur trois mois. De plus, nous avons montré que la variation du ratio K/T supérieure à la valeur médiane de la variation de ce ratio pouvait également améliorer la capacité à détecter des patients à risque de prise de poids plus importante, aussi bien lors de l'analyse de métabolomique ciblée que lors du dosage quantitatif de la voie des kynurénines.

Le ratio K/T reflète l'augmentation de l'activité enzymatique de l'IDO, qui a été démontrée comme activée par l'état inflammatoire (85,86). Puisque la voie des kynurénines interagit de façon dynamique avec le système immunitaire et a également été mise en évidence chez les patients obèses (70) ou encore lors des syndromes métaboliques (87), elle peut être considérée comme un carrefour entre pathologie psychiatrique, exposition à un traitement psychotrope et prise de poids pharmaco-induite (88).

A notre connaissance, la biliverdine n'a pas encore été décrite dans la littérature comme impliquée dans la prise de poids, l'obésité ou le syndrome métabolique.

Les résultats obtenus pour les acylcarnitines montrent que chez les patients avec une diminution de l'hexanoylcarnitine plus forte, la prise de poids est plus importante

sur trois mois de traitement. L'hexanoylcarnitine est un acylcarnitine à chaîne moyenne (C6), assez rarement exploré dans la littérature. Il a néanmoins été décrit comme augmenté chez les patients obèses par rapport aux patients maigres (89), ainsi que chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques (90). Les concentrations d'hexanoylcarnitine semblent donc altérées dans ces pathologies métaboliques, confirmant des dysfonctionnements mitochondriaux et une dérégulation de la bêta-oxydation.

Bien qu'il soit trop tôt dans le processus de validation d'un biomarqueur pour dire que ces résultats préliminaires de variation de métabolites à court terme (après 1 mois de traitement) soient suffisants pour prédire l'évolution du poids à moyen terme, ils suggèrent néanmoins que des informations sur la réponse individuelle aux traitements psychotropes peuvent être contenues dans des variations précoces du métabolome. Ainsi, la kynurénine, le ratio kynurénine/tryptophane, l'hexanoylcarnitine, ou encore la biliverdine pourraient être de nouvelles pistes de recherche dans le domaine de la pharmaco-métabolomique appliquée aux effets indésirables des traitements psychotropes.

III. Améliorations et perspectives

La méthode de métabolomique ciblée utilisée trouve tout son intérêt dans le domaine de la pharmacologie, par la recherche d'une signature biologique indirecte. Elle présente l'avantage d'être rapide, robuste, sensible et spécifique d'une liste prédéfinie de métabolites, permettant d'analyser simultanément un grand nombre d'échantillons. Les 231 transitions détectées couvrent un large spectre de classes de métabolites. Néanmoins, vu la complexité et la taille du métabolome humain et la diversité des propriétés physico-chimiques des métabolites, l'utilisation d'une méthode unique n'est pas suffisante. Il faudrait en effet appliquer de multiples plateformes analytiques de métabolomique avec une stratégie appropriée pour augmenter la couverture des métabolites détectés. Une des limitations de l'approche par LC-MS/MS dans l'identification de biomarqueurs est également l'absence de standardisation possible des paramètres du spectromètre de masse entre les

utilisateurs, ce qui rend difficile la comparaison des données et la construction de bibliothèques de référence.

Concernant le design de l'étude, différentes limitations et forces sont à mentionner. Premièrement, l'étude ici menée permet d'étudier des modifications précoces du métabolisme, chez des patients dont l'observance thérapeutique est vérifiée par dosage plasmatique des psychotropes, permettant d'exclure des patients présentant une absence de modification du poids et de leurs profils métaboliques en raison d'une mauvaise observance au traitement.

Deuxièmement, une des limitations est la taille modérée de la population étudiée. Une étude rassemblant un plus grand nombre de patients doit être envisagée, de manière à construire un modèle plus robuste et d'en augmenter la puissance statistique. Dans tous les cas, les résultats obtenus sont générateurs d'hypothèses et nécessitent d'être répliqués et confirmés dans une cohorte plus large et indépendante.

Troisièmement, la plupart des patients n'étaient pas naïfs aux psychotropes au moment du recrutement (T0) et avaient reçu d'autres traitements pouvant induire une prise de poids. De plus, au moment de l'étude, les patients pouvaient présenter une prescription de plus d'un psychotrope ou une autre co-médication pouvant influencer le profil métabolomique (91). Une étude incluant uniquement des patients naïfs et recevant pour la première fois une monothérapie psychotrope permettrait une caractérisation plus précise des profils métabolomiques directement liés à un traitement spécifique. Néanmoins, les patients ici inclus constituent une bonne représentation de la population psychiatrique, qui peut souligner la validité clinique des résultats obtenus.

Pour finir, les données de prise de poids utilisées dans cette étude ont été collectées jusqu'à 3 mois de traitement psychotrope. La raréfaction des données sur une plus longue période de temps pour les patients inclus, ainsi que des modifications du traitement psychotrope après 3 mois, n'ont pas permis d'étendre notre analyse prédictive sur une plus longue période que 3 mois. Il serait donc intéressant de pouvoir obtenir les données de prise de poids sur un temps plus long afin de re-tester notre hypothèse de l'existence d'une signature métabolomique spécifique d'une prise de poids psycho-induite à long terme.

D'autres pistes complémentaires pourraient également être explorées. Tout d'abord, il peut être envisagé d'effectuer une analyse quantitative absolue des métabolites mis en évidence dans cette étude, pour confirmer l'importance biologique de ces biomarqueurs dans les situations pathologiques étudiées.

Ensuite, les résultats obtenus permettent de générer des hypothèses mécanistiques quant au rôle des psychotropes dans la survenue d'une prise de poids. Il serait intéressant de pouvoir étendre cette étude à d'autres paramètres du syndrome métabolique.

Selon Vandenberghe et al. (34), une prise de poids de plus de 5 % du poids initial après un mois de traitement par psychotropes permettrait de prédire la prise de poids à moyen ou long terme. Ce marqueur semble plus simple d'utilisation clinique que deux prises de sang à un mois d'intervalle. Néanmoins, ces empreintes métabolomiques pourraient être utilisées dans le futur dans un modèle combinatoire, associant des données cliniques, des données d'exposition, et des marqueurs génétiques, pour améliorer la prédiction de la prise de poids le plus précocement possible durant un traitement psychotrope, par exemple par l'établissement d'un score de risque.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude démontre la faisabilité d'une étude métabolomique pour mettre en évidence une signature après une exposition aux psychotropes. Ces résultats suggèrent une dérégulation métabolique globale après un mois de traitement par des psychotropes connus pour induire une prise de poids, et une dérégulation spécifique associée à une prise de poids plus importante sur 3 mois de suivi.

La compréhension de la signification biochimique de ces dérégulations permettrait d'apporter une meilleure compréhension mécanistique des voies métaboliques impliquées dans la prise de poids pharmaco-induite et pourrait faciliter la découverte de marqueurs prédictifs de ces effets. De plus, le profil métabolique pourrait être utilisé dans le futur dans un modèle combinatoire, associant des données cliniques, des données d'exposition et des marqueurs génétiques, pour améliorer la prédiction précoce de la prise de poids durant un traitement psychotrope.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):476- 93.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (5th ed.). 2013.
3. Organisation mondiale de la santé. *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement*. 10e édition (cim-10). Paris, Masson; 1993.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334- 41.
5. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83- 8.
6. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1091 - 9.
7. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
8. Antidépresseurs [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antidepresseurs>
9. Antipsychotiques [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antipsychotiques>
10. Anxiolytiques [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/anxiolytiques>
11. Hypnotiques [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/hypnotiques>
12. Régulateurs de l'humeur [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/regulateurs-de-l-humeur>
13. Body mass index - BMI [Internet]. 2018 [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

14. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39(2):306- 18.
15. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013;12(3):240- 50.
16. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(2):596- 601.
17. Pratt LA, Brody DJ. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005-2010. *NCHS Data Brief.* 2014;(167):1- 8.
18. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1259- 72.
19. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951- 62.
20. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):27.
21. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12(5):e32-43.
22. Locatelli L, Golay A. [Psychotropic drugs and weight]. *Rev Med Suisse.* 2018;14(599):605- 9.
23. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs.* 2013;27(4):249- 57.
24. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res.* 2008;100(1- 3):70- 85.
25. Himmerich H, Fulda S, Künzel HE, Pfennig A, Dzaja A, Cummings DE, et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment. *Neuropsychobiology.* 2005;52(1):11- 6.
26. Lu M-L, Wang T-N, Lin T-Y, Shao W-C, Chang S-H, Chou J-Y, et al. Differential effects of olanzapine and clozapine on plasma levels of adipocytokines and total ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;58:47- 50.
27. Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J. Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(3):295- 304.

28. He M, Deng C, Huang X-F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs*. 2013;27(6):423- 34.
29. Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2005;280(26):25196- 201.
30. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale*. 2005;31(4 Pt 1):507- 16.
31. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J, et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(2):319- 25.
32. Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):118- 28.
33. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114- 26.
34. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigí-Morgui N, Delacrétaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(11):e1417-1423.
35. Mihaljević-Peles A, Sagud M, Bozina N, Zivković M, Jovanović N. Pharmacogenetics and antipsychotics in the light of personalized pharmacotherapy. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):335- 7.
36. Naumovska Z, Nestorovska AK, Filipce A, Sterjev Z, Brezovska K, Dimovski A, et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015;36(1):53- 67.
37. MacNeil RR, Müller DJ. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. *Mol Neuropsychiatry*. 2016;2(2):61- 78.
38. Shams TA, Müller DJ. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):473.
39. Saigi-Morgui N, Vandenberghe F, Delacrétaz A, Quteineh L, Gholamrezaee M, Aubry J-M, et al. Association of genetic risk scores with body mass index in Swiss psychiatric cohorts. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(5):208- 17.
40. Vandenberghe F, Saigí-Morgui N, Delacrétaz A, Quteineh L, Crettol S, Ansermot N, et al. Prediction of early weight gain during psychotropic treatment using a combinatorial model with clinical and genetic markers. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(12):547- 57.

41. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469- 80.
42. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry.* 2011;199(2):99- 105.
43. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry.* 2009;24(6):412- 24.
44. Hasnain M, Vieweg WVR. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med.* 2013;125(5):117- 29.
45. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89- 95.
46. Lett T a. P, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2012;17(3):242- 66.
47. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, et al. The human serum metabolome. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e16957.
48. Dormoy V, Massfelder T. [Medical perspectives of metabolomics: the example of renal carcinoma]. *Med Sci (Paris).* 2013;29(5):463- 8.
49. Ricquier D. Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. *Med Sci (Paris).* 2005;21(5):512- 6.
50. Kim SJ, Kim SH, Kim JH, Hwang S, Yoo HJ. Understanding Metabolomics in Biomedical Research. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(1):7- 16.
51. Courant F, Antignac J-P, Dervilly-Pinel G, Le Bizec B. Basics of mass spectrometry based metabolomics. *Proteomics.* 2014;14(21- 22):2369- 88.
52. Système classique de CLHP [Internet]. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosart/imgArt/chromato/chromato_liq.html
53. Banerjee S, Mazumdar S. Electrospray ionization mass spectrometry: a technique to access the information beyond the molecular weight of the analyte. *Int J Anal Chem.* 2012;2012:282574.
54. Bristol University - Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC/MS) [Internet]. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.bris.ac.uk/nerclsmsf/techniques/gcms.html>
55. Boja ES, Rodriguez H. The Path to Clinical Proteomics Research: Integration of Proteomics, Genomics, Clinical Laboratory and Regulatory Science. *Korean J Lab Med.* 2011;31(2):61- 71.

56. Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:653- 83.
57. Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, Zelena E, Francis-McIntyre S, Anderson N, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nat Protoc.* 2011;6(7):1060- 83.
58. Barnes S, Benton HP, Casazza K, Cooper SJ, Cui X, Du X, et al. Training in metabolomics research. II. Processing and statistical analysis of metabolomics data, metabolite identification, pathway analysis, applications of metabolomics and its future. *J Mass Spectrom.* 2016;51(8):535- 48.
59. Turck CW, Filiou MD. What Have Mass Spectrometry-Based Proteomics and Metabolomics (Not) Taught Us about Psychiatric Disorders? *Mol Neuropsychiatry.* 2015;1(2):69- 75.
60. Orešič M, Tang J, Seppänen-Laakso T, Mattila I, Saarni SE, Saarni SI, et al. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Med.* 2011;3(3):19.
61. Nedic Erjavec G, Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Tudor L, Barbas C, et al. Short overview on metabolomic approach and redox changes in psychiatric disorders. *Redox Biol.* 2018;14:178- 86.
62. Sethi S, Brietzke E. Omics-Based Biomarkers: Application of Metabolomics in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(3):pyv096.
63. Kriisa K, Leppik L, Balõtshev R, Ottas A, Soomets U, Koido K, et al. Profiling of Acylcarnitines in First Episode Psychosis before and after Antipsychotic Treatment. *J Proteome Res.* 2017;16(10):3558- 66.
64. Xuan J, Pan G, Qiu Y, Yang L, Su M, Liu Y, et al. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *J Proteome Res.* 2011;10(12):5433- 43.
65. Cai H-L, Li H-D, Yan X-Z, Sun B, Zhang Q, Yan M, et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. *J Proteome Res.* 2012;11(8):4338- 50.
66. Burghardt KJ, Evans SJ, Wiese KM, Ellingrod VL. An Untargeted Metabolomics Analysis of Antipsychotic Use in Bipolar Disorder. *Clin Transl Sci.* 2015;8(5):432- 40.
67. Paredes RM, Quinones M, Marballi K, Gao X, Valdez C, Ahuja SS, et al. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(8):1139- 48.
68. Suvitaival T, Mantere O, Kiesepä T, Mattila I, Pöhö P, Hyötyläinen T, et al. Serum metabolite profile associates with the development of metabolic co-morbidities in first-episode psychosis. *Transl Psychiatry.* 2016;6(11):e951.

69. Choong E, Solida A, Lechaire C, Conus P, Eap CB. Follow-up of the metabolic syndrome induced by atypical antipsychotics: recommendations and pharmacogenetics perspectives. *Revue médicale suisse*. 2008;4(171):1994-6,1998-9.
70. Favennec M, Hennart B, Caiazzo R, Leloire A, Yengo L, Verbanck M, et al. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(10):2066-74.
71. Xia J, Wishart DS. Using MetaboAnalyst 3.0 for Comprehensive Metabolomics Data Analysis. In: *Current Protocols in Bioinformatics* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2002 [cité 18 mai 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpbi.11/abstract>
72. Sharma S, Black SM. CARNITINE HOMEOSTASIS, MITOCHONDRIAL FUNCTION, AND CARDIOVASCULAR DISEASE. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2009;6(1-4):e31-9.
73. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(5):1442-62.
74. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2008;76(4):329-43.
75. Cai HL, Jiang P, Tan QY, Dang RL, Tang MM, Xue Y, et al. Therapeutic efficacy of atypical antipsychotic drugs by targeting multiple stress-related metabolic pathways. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):e1130.
76. Cao B, Jin M, Brietzke E, McIntyre RS, Wang D, Rosenblat JD, et al. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;
77. Cuturic M, Abramson RK, Breen RJ, Edwards AC, Levy EE. Comparison of serum carnitine levels and clinical correlates between outpatients and acutely hospitalised individuals with bipolar disorder and schizophrenia: A cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(6):475-9.
78. Albaugh VL, Vary TC, Ilkayeva O, Wenner BR, Maresca KP, Joyal JL, et al. Atypical antipsychotics rapidly and inappropriately switch peripheral fuel utilization to lipids, impairing metabolic flexibility in rodents. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):153-66.
79. Hatano T, Ohnuma T, Sakai Y, Shibata N, Maeshima H, Hanzawa R, et al. Plasma alanine levels increase in patients with schizophrenia as their clinical symptoms improve-Results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Psychiatry Res*. 2010;177(1-2):27-31.
80. Itokawa M, Miyashita M, Arai M, Dan T, Takahashi K, Tokunaga T, et al. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;

81. Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):295- 301.
82. Jez M, Ciesla M, Stepniowski J, Langrzyk A, Muchova L, Vitek L, et al. Valproic acid downregulates heme oxygenase-1 independently of Nrf2 by increasing ubiquitination and proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;485(1):160- 6.
83. Krause D, Suh H-S, Tarassishin L, Cui QL, Durafourt BA, Choi N, et al. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid plays anti-inflammatory and neuroprotective roles during inflammation: role of hemeoxygenase-1. *Am J Pathol*. 2011;179(3):1360- 72.
84. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):297- 306.
85. Liu D, Ray B, Neavin DR, Zhang J, Athreya AP, Biernacka JM, et al. Beta-defensin 1, aryl hydrocarbon receptor and plasma kynurenine in major depressive disorder: metabolomics-informed genomics. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):10.
86. Müller N, Myint A-M, Schwarz MJ. Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des*. 2011;17(2):130- 6.
87. Oxenkrug GF. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1199:1- 14.
88. Tayeb HO, Murad HA, Rafeeq MM, Tarazi FI. Pharmacotherapy of schizophrenia: toward a metabolomic-based approach. *CNS Spectrums*. 2018;1- 6.
89. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(4):311- 26.
90. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, Zhao L, Wong SW, Minkler PE, et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr*. 2009;139(6):1073- 81.
91. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007;89(1- 3):91- 100.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des métabolites détectés en mode d'ionisation positif (n=151)

RS-MEVALONIC ACID LITHIUM SALT	L-ASPARAGINE
1.3-BISPHOSPHOGLYCERATE	LAUROYLCARNITINE
1-AMINOCYCLOPROPANE-1-CARBOXYLATE	L-CARNITINE
1-METHYLADENOSINE	L-CYSTINE
1-METHYLNICOTINAMIDE	LEUCINE
2'.4'-DIHYDROXYACETOPHENONE	L-GLUTAMIC ACID
2-AMINO-2-METHYLPROPANOATE	L-GLUTAMINE
2-AMINOOCCTANOIC ACID	L-HISTIDINE
2'-DEOXYADENOSINE	LIOTHYRONINE
2-HYDROXYGLUTARATE	L-LYSINE
2-HYDROXYPYRIDINE	L-METHIONINE
2-OXOBUTANOATE	L-NORVALINE
2-PYRROLIDINONE	L-ORNITHINE
2-QUINOLINECARBOXYLIC ACID	L-PHENYLALANINE
3-2-HYDROXYPHENYLPROPANOATE	L-PIPECOLIC ACID
3-ALPHA.11-BETA.17-ALPHA.21-TETRAHYDROXY- 5-ALPHA-PREGNAN-20-ONE	L-PROLINE
3-HYDROXYKYNURENINE	L-SERINE
3-INDOLEPROPIONIC ACID	L-THREONINE
3-METHOXY-L-TYROSINE	L-TRYPTOPHAN
4-ACETAMIDOBUTANOATE	L-TYROSINE
4-GUANIDINOBUTANOATE	LUMICHROME
4-HYDROXY-2-QUINOLINECARBOXYLIC ACID	L-UROBILIN
4-PYRIDOXATE	L-VALINE
5-AMINOPENTANOATE	METHYL INDOLE-3-ACETATE
5-HYDROXYINDOLEACETATE	METHYL JASMONATE
5'-METHYLTHIOADENOSINE	METHYL VANILLATE
6-HYDROXYDOPAMINE	METHYLCYSTEINE
7-METHYLGUANOSINE	N-ACETYL-DL-GLUTAMIC ACID
ADENINE	N-ACETYL-DL-METHIONINE
ADENOSINE 3'.5'-CYCLIC MONOPHOSPHATE	N-ACETYL-L-ALANINE
ADENOSINE 5'-MONOPHOSPHATE	N-ACETYL-L-PHENYLALANINE
BETAINE	N-ACETYLORNITHINE
BILIRUBIN	NAD
BILIVERDIN	N-ALPHA-ACETYL-L-ASPARAGINE
BIS3-AMINOPROPYLAMINE	NALPHA-ACETYL-L-LYSINE
CAFFEINE	N-AMIDINO-L-ASPARTATE
CHOLINE	NEPSILON.NEPSILON.NEPSILON-TRIMETHYLLYSINE
CITRULLINE	NICOTINAMIDE
CORTISOL	NICOTINURATE
CORTISONE	nordiazepam D5
CREATINE	O-ACETYL-L-CARNITINE

CREATININE	OCTANOYLCARNITINE
CYTIDINE	OLEATE
CYTOSINE	OLEYLCARNITINE
DECANOYLCARNITINE	OXALOACETATE
DEOXYCARNITINE	PALMITATE
DEOXYURIDINE	PALMITOLEATE
D-GLUCOSE 6-PHOSPHATE	PARAXANTHINE
DIETHANOLAMINE	PHENYLACETYLGUTAMINE
DIMETHYLGLYCINE	PHOSPHOENOLPYRUVIC ACID
DOPAMINE	PHOSPHOCHOLINE
D-PANTOTHENIC ACID	PROPIONYLCARNITINE
ERYTHRITOL	PYRIDOXAMINE
ETHYL 3-INDOLEACETATE	PYRIDOXINE
ETHYLMALONATE	PYROGLUTAMIC ACID
FLAVIN ADENINE DINUCLEOTIDE	RIBOFLAVIN
GLUCONIC ACID	ROSMARINATE
GLYCINE	SARCOSINE
GLYCOCHOLATE	SEROTONIN
GUANIDINOACETATE	SPERMIDINE
GUANINE	SPHINGANINE
GUANOSINE	SPHINGOSINE
HEXANOYLCARNITINE	SUBERIC ACID
HIPPURATE	THEOBROMINE
HISTAMINE	THEOPHYLLINE
HOMOSERINE	THIOUREA
HYDROXYPYRUVATE	THYROXINE
HYPOXANTHINE	TRANS-4-HYDROXYPROLINE
INDOLE	TRIGONELLINE
INDOLE-3-ACETAMIDE	TRIMETHYLAMINE
INDOLE-3-ACETIC ACID	URACIL
INOSINE	URIDINE
ISOVALERYLCARNITINE	UROCANATE
KYNURENINE	XANTHOSINE
L-ALANINE	XANTHURENIC ACID
L-ARGININE	

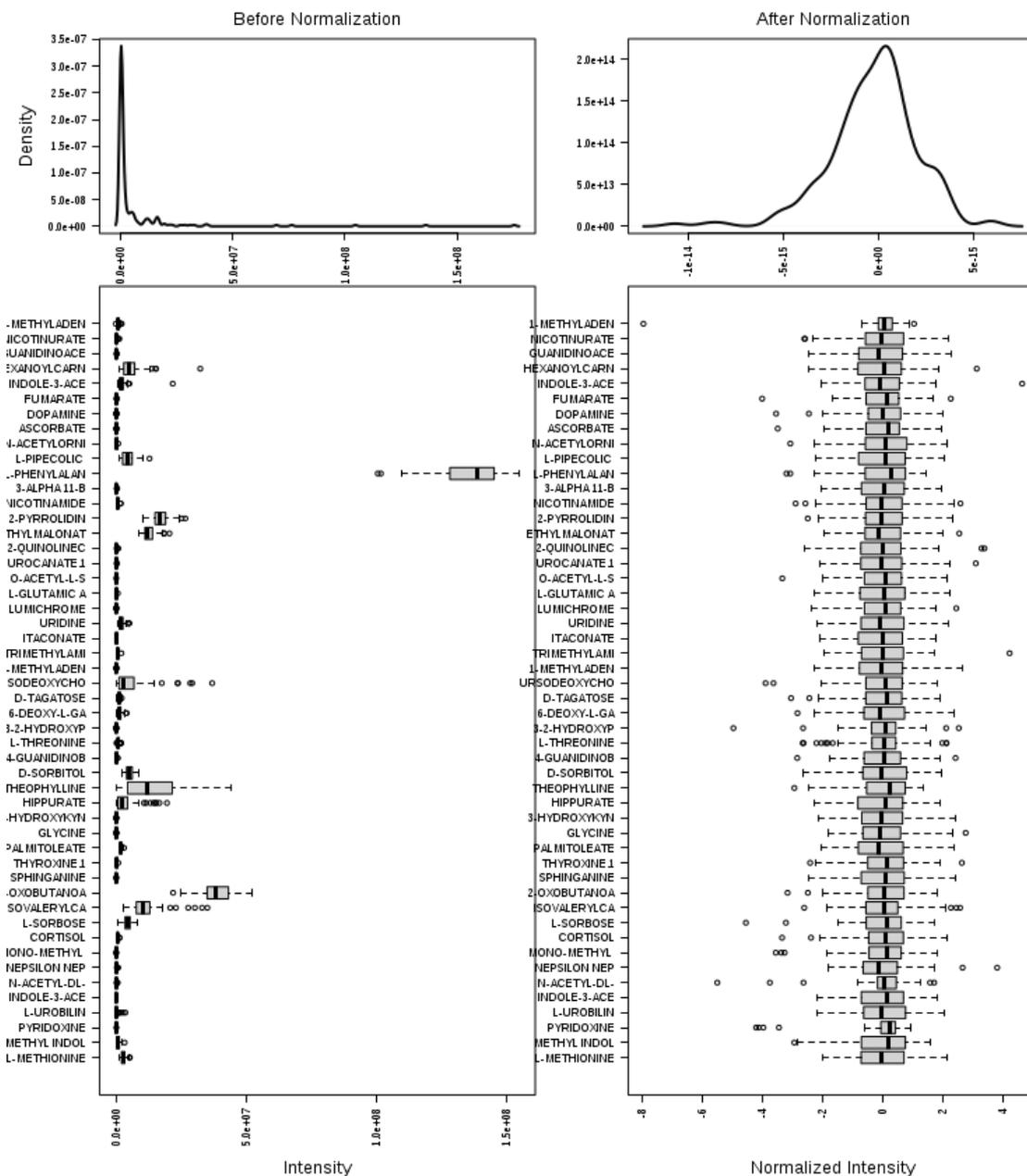
Annexe 2 : Liste des métabolites détectés en mode d'ionisation négatif (n=80)

1-METHYLADENOSINE	GUANOSINE
2'-DEOXYGUANOSINE 5'-MONOPHOSPHATE	HIPPURATE
2'-DEOXYURIDINE 5'-MONO-PHOS-PHATE	HYDROXYPYRUVATE
2-HYDROXYBUTYRIC ACID	INOSINE
3-4-HYDROXYPHENYLLACTATE	ITACONATE
3,4-DIHYDROXYPHENYLACETATE	KYNURENINE
3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARATE	L-GLUTAMIC ACID
3-METHYLGUTARIC ACID	L-GLUTAMINE
4-AMINOBENZOATE	L-HISTIDINE
6-DEOXY-L-GALACTOSE	L-METHIONINE
6-PHOSPHOGLUCONIC ACID	L-PHENYLALANINE
ADENOSINE 5'-DIPHOSPHATE	L-SERINE
ALLOSE	L-SORBOSE
ALPHA-AMINOADIPATE	L-THREONINE
ALPHA-D-GALACTOSE 1-PHOSPHATE	MALEIC ACID
ALPHA-D-GLUCOSE	MALONATE
ALPHA-KETOGLUTARIC ACID	MANDELIC ACID
ARABINOSE	MANNITOL
ASCORBATE	METHYLMALONATE
CAFFEINE	MONO-METHYL GLUTARATE
CIS-4-HYDROXY-D-PROLINE	MYO-INOSITOL
CITRAMALATE	N-ACETYL-DL-GLUTAMIC ACID
CITRATE	N-ACETYL-DL-METHIONINE
CITRULLINE	N-ACETYLGLYCINE
D--GALACTURONIC ACID	N-ACETYL-L-ALANINE
DEOXYCHOLATE	N-ACETYL-L-ASPARTIC ACID
D-GLUCONO-1.5-LACTONE	O-ACETYL-L-SERINE
D-GLUCURONIC ACID	OROTATE
D-ORNITHINE	PHENOBARBITAL D5
D-PANTOTHENIC ACID	QUINATE
D-RIBOSE	SUCCINATE
D-RIBOSE 5-PHOSPHATE	SUCROSE
D-SORBITOL	TAURINE
D-TAGATOSE	THYROXINE
FORMYL-L-METHIONYL PEPTIDE	URACIL
FUMARATE	URATE
GALACTITOL	URIDINE
GLUCONIC ACID	UROCANATE
GLYCERATE	URSODEOXYCHOLATE
GUANIDINOACETATE	XANTHINE

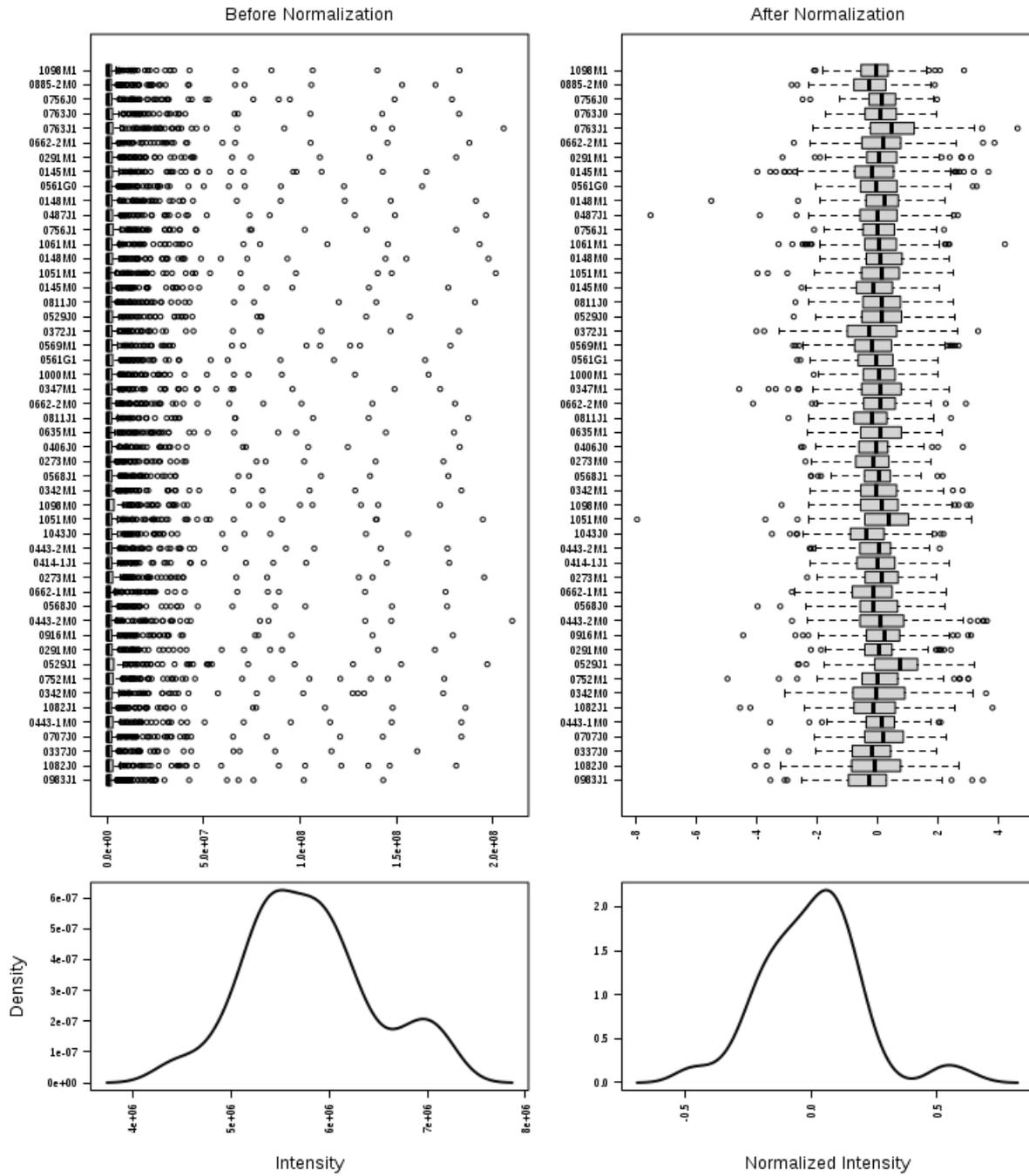
Annexe 3 : Normalisation des données

Distribution avant (gauche) et après (droite) normalisation des données plasmatiques lors de la comparaison entre patients appariés avant et après 1 mois de traitement.

- **Annexe 3A** : Normalisation des données des métabolites



- **Annexe 3B** : Normalisation des données des échantillons



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018 / 2019

Nom : LENSKI
Prénom : Marie

Titre du mémoire / thèse : Prise de poids chez les patients sous psychotropes : apport d'une approche par métabolomique ciblée

Mots-clés : Psychotropes, effets indésirables, prise de poids, métabolomique, kynurénine, biomarqueurs, psychiatrie, spectrométrie de masse.

Résumé :

Les traitements par psychotropes peuvent être associés à une prise de poids ainsi qu'à d'autres troubles métaboliques influençant la morbidité et la mortalité dans la population psychiatrique. L'objectif de cette étude est d'identifier des marqueurs pouvant être associés à cette prise de poids pharmaco-induite grâce à une analyse métabolomique ciblée, couvrant 231 métabolites d'intérêt.

L'analyse du profil métabolomique de 62 patients avant et après traitement (à 1 mois) a fait ressortir une empreinte métabolomique constituée de 19 métabolites. Parmi eux, les variations de la kynurénine, de l'hexanoïlcarnitine, de la biliberdine et du ratio kynurénine/tryptophane se sont avérées associées à une augmentation du poids sur 3 mois. Une analyse quantitative de 15 métabolites de la voie des kynurénines a permis de confirmer le lien entre le ratio kynurénine/tryptophane et l'évolution du poids sur 3 mois de traitement psychotrope.

Cette analyse métabolomique suggère une dérégulation métabolique globale après un mois de traitement par psychotropes à l'origine d'une prise de poids. Une telle association pourrait être utilisée dans le futur en pratique clinique, en association avec d'autres marqueurs, afin d'évaluer précocement le risque de prise de poids pharmaco-induite des patients psychiatriques, permettant une meilleure individualisation de leur traitement médicamenteux.

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

Pr Delphine Allorge, PU-PH, Faculté de Pharmacie - Université de Lille

Assesseur(s) :

Pr Olivier Cottencin, PU-PH, Faculté de Médecine - Université de Lille

Pr Chin Bin Eap, Professeur, Faculté de Biologie et Médecine - Université de Lausanne, Suisse

Pr Aurélien Thomas, Professeur, Faculté de Biologie et Médecine - Université de Lausanne, Suisse