



**HAL**  
open science

# Caractérisation des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques dans un modèle murin : approches par la résonance magnétique

Florent Auger

► **To cite this version:**

Florent Auger. Caractérisation des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques dans un modèle murin : approches par la résonance magnétique. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S016 . tel-01072246

**HAL Id: tel-01072246**

**<https://theses.hal.science/tel-01072246>**

Submitted on 7 Oct 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ LILLE 2**  
**ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ**

**Thèse de doctorat**

**Pour obtenir le grade de docteur de l'université Lille 2**

Présentée par

**Florent Auger**

Sujet de thèse

**Caractérisation des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques dans un modèle murin : Approches par la résonance magnétique.**

**Soutenue publiquement le 28 mars 2014**

Devant le jury composé de

<b>Professeur Michel Hermans</b>	Président du jury
<b>Professeur Marie-Odile Krebs</b>	Rapporteur
<b>Docteur Olivier Beuf</b>	Rapporteur
<b>Professeur Alain Eschalier</b>	Examineur
<b>Professeur Pierre Thomas</b>	Examineur
<b>Professeur Patrick Duriez</b>	Directeur de thèse
<b>Docteur Olivier Pétrault</b>	Co-encadrant de thèse

## Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué dans le laboratoire de pharmacologie médicale au sein de l'équipe d'accueil EA1046 sous la direction du **Professeur Patrick Duriez**. Cette thèse a été co-encadrée par le **Docteur Olivier Pétrault**.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, le **Professeur Marie-Odile Krebs** et le **Docteur Olivier Beuf** qui me font l'honneur de rapporter mon travail. Soyez assurés de ma gratitude et de mes sincères remerciements. Je remercie aussi les examinateurs : le **Professeur Alain Eschalié**, le **Professeur Pierre Thomas** et le **Professeur Michel Hermans**.

Un grand merci au **Professeur Patrick Duriez** pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Merci de votre confiance et de vos précieux conseils. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au **Professeur Régis Bordet** et à **Maud Collyn** : Pour moi tout à débiter lors de mon arrivée à la plate-forme d'imagerie préclinique gérée par l'IMPRT. Je vous remercie tous les deux de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette thèse en parallèle de mon activité professionnelle. Merci encore au professeur Régis Bordet de m'avoir accueilli au sein de son équipe.

Je n'ai jamais été très à l'aise pour ce genre d'exercice du fait certainement de ma timidité légendaire ou de mon incapacité à trouver les mots justes pour exprimer ma gratitude envers les personnes qui m'ont côtoyé durant ces années.

Un grand merci à **Olivier** avec qui j'ai partagé de longues discussions (voire de très longues discussions), tous ces échanges ont été pour moi très enrichissants (j'espère pour toi aussi). Sache Olivier que j'ai apprécié ta disponibilité (malgré tes premières années d'enseignement) et ton optimisme qui m'ont permis durant mes moments de doutes (et y en a eu !!!) de ne pas lâcher prise.

Un grand merci à **Nicolas** avec qui je partage la majorité de mon temps dans les locaux exigus du sous-sol du pôle recherche. Nicolas, à qui je peux confier la gestion de l'IRM sans inquiétude et qui m'a permis d'accomplir cette thèse dans la sérénité.

À **Françoise** qui m'a grandement aidé pour la majorité des manip (autopsie, PCR...) et avec qui j'ai passé de longues heures à la paillasse.

Un grand merci à **Claire**, ma « marraine », qui a été à l'écoute, qui a su me conseiller sur les problèmes autant méthodologiques qu'administratifs, me rassurer et prendre de son temps pour lire et relire mon manuscrit.

À **Camille**, ma « filleule » pas seulement pour ton aide à la réalisation des autopsies (même si sur le coup ce fut une bouffée d'oxygène), mais aussi pour ton soutien et ton écoute.

À **Maud** pas uniquement pour tes quotidiens « Vla le plus beau » dont je ne me lasserai jamais, mais pour ta bonne humeur et ta disponibilité.

À **Thav** pour ta gentillesse, ta zenitude, ton calme... Thav tu es un véritable antistress.

À **Julie** pour ta joie de vivre, tes chansons et ton aide lors de la préparation des croquettes.

À **Charlotte** pour ses conseils sur les tests comportementaux.

À **JC** car si je t'oublie, j'ai peur des représailles.

**Un grand merci à toute l'équipe** pour cette ambiance conviviale que l'on ne trouve nulle part ailleurs. Je vais tenter de n'oublier personne (il y a des égos à ne pas blesser) : les petits jeunes Bruce, Aurélie, Aude, Kelly, après je ne prends plus en compte l'âge (trop dangereux) David, Vincent, Dominique, Michèle, Professeur Caron, Sophie, Nadine, Jackie, Bérangère et Christian.

À **mes parents** qui ont toujours été présents et m'ont soutenu longtemps très longtemps dans mes études.

À **Amélie** qui m'a supporté dans mes études depuis ma première année de biologie, tu m'as apportée beaucoup, plus que tu ne le penses, tu m'as encouragé pendant mes moments de doute, tu as toujours été présente pour me soutenir, tu as eu confiance en moi et en mes capacités, pour tout ça je te remercie.

À **Zouzou** qui m'a permis au cours nos promenades de m'aérer le cerveau durant ces trois dernières années.

*« Il n'y a pas de situations désespérées, il n'y a que des gens qui désespèrent de la situation »*

Anonyme

## Table des matières

<b>Table des abréviations</b>	<b>9</b>
<b>Table des illustrations</b>	<b>12</b>
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
<b>Préambule</b>	<b>15</b>
<b>Contribution au travail</b>	<b>17</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>18</b>
<b>1. Les antipsychotiques</b>	<b>19</b>
<b>1.1. Définition</b>	<b>19</b>
<b>1.2. La schizophrénie</b>	<b>19</b>
1.2.1. Généralités	19
1.2.2. Mortalités et morbidités chez les patients psychotiques	21
1.2.3. Pathophysiologie de la schizophrénie	27
<b>1.3. Bref historique des antipsychotiques</b>	<b>28</b>
<b>1.4. Classification des antipsychotiques</b>	<b>29</b>
1.4.1. Classification selon les effets cliniques	31
1.4.2. Classification selon leur structure chimique	33
<b>1.5. Mode d'action des antipsychotiques</b>	<b>40</b>
1.5.1. Le système dopaminergique	40
1.5.2. Le système sérotoninergique	49
1.5.3. Le système cholinergique	52
1.5.4. Le système noradrénergique	53
1.5.5. Le système histaminergique	54
<b>1.6. La rispéridone</b>	<b>54</b>
1.6.1. La rispéridone à Libération Prolongée (LP)	54
1.6.2. Affinités	55
1.6.3. Pharmacocinétique de la rispéridone LP	56
<b>2. Troubles métaboliques et antipsychotiques</b>	<b>59</b>
<b>2.1. Troubles métaboliques dépendant des antipsychotiques</b>	<b>59</b>
<b>2.2. La prise de poids</b>	<b>62</b>
<b>2.3. Les voies de signalisations des antipsychotiques impliquées dans la prise de poids</b>	<b>64</b>
2.3.1. La voie dopaminergique	64
2.3.2. La voie sérotoninergique	65
2.3.3. La voie histaminergique	66
2.3.4. La voie adrénérgique	66

<b>2.4.</b>	<b>Conséquences d'une surcharge pondérale sur le métabolisme</b>	<b>67</b>
2.4.1.	Adiposité viscérale et syndrome métabolique	69
2.4.2.	La stéatose hépatique	72
<b>2.5.</b>	<b>Métabolisme gluco-lipidique hépatique</b>	<b>73</b>
2.5.1.	Sources des triglycérides hépatiques	73
2.5.2.	Synthèse de novo des acides gras dans le foie: la lipogenèse	74
2.5.3.	L'oxydation des acides gras et la céto-genèse	81
<b>3.</b>	<b>Utilisation des techniques de résonance magnétique dans la mise en évidence des perturbations métaboliques</b>	<b>84</b>
<b>3.1.</b>	<b>Origine du signal en IRM</b>	<b>85</b>
<b>3.2.</b>	<b>Les propriétés de l'atome</b>	<b>85</b>
<b>3.3.</b>	<b>Absorption d'énergie et précession</b>	<b>89</b>
<b>3.4.</b>	<b>Recueil du signal</b>	<b>92</b>
<b>3.5.</b>	<b>La relaxation</b>	<b>93</b>
3.5.1.	Le temps de relaxation T1	93
3.5.2.	Les temps de relaxations T2 et T2*	94
<b>3.6.</b>	<b>Contraste des images</b>	<b>97</b>
3.6.1.	La séquence en écho de spin	98
3.6.2.	Définition du TR et du TE	98
3.6.3.	La pondération T1 en écho de spin	99
3.6.4.	La pondération T2 en écho de spin	101
<b>3.7.</b>	<b>Séquences basées sur le déplacement chimique</b>	<b>103</b>
<b>3.8.</b>	<b>Quantification du tissu adipeux</b>	<b>106</b>
<b>3.9.</b>	<b>La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)</b>	<b>109</b>
3.9.1.	Le déplacement chimique	110
3.9.2.	L'homogénéisation du champ magnétique	111
3.9.3.	Les séquences de SRM	112
<b>3.10.</b>	<b>La spectroscopie hépatique</b>	<b>115</b>
3.10.1.	Evaluation de la quantité de lipides	115
3.10.2.	Evaluation de la qualité des lipides	116
	<b>Matériel et méthodes</b>	<b>122</b>
<b>4.1.</b>	<b>Modèle murin</b>	<b>123</b>
<b>4.2.</b>	<b>La rispéridone</b>	<b>124</b>
<b>4.3.</b>	<b>Administration de la rispéridone</b>	<b>124</b>
<b>4.4.</b>	<b>Administration du curcuma</b>	<b>124</b>
<b>4.5.</b>	<b>Mesure de la quantité de curcuminoïdes contenue dans les gélules</b>	<b>125</b>
<b>4.6.</b>	<b>Détermination des prises alimentaire et pondérale</b>	<b>125</b>

<b>4.7.</b>	<b>Détermination de la locomotricité spontanée</b>	<b>125</b>
<b>4.8.</b>	<b>Test de tolérance au glucose</b>	<b>125</b>
<b>4.9.</b>	<b>Analyse in vivo de la masse grasse par les techniques d'IRM</b>	<b>126</b>
4.9.1.	Préparation de l'animal	126
4.9.2.	Imagerie des tissus adipeux et hépatiques	127
4.9.3.	Quantification des volumes des tissus adipeux et hépatiques	128
4.9.4.	SRM hépatique	129
4.9.5.	Détermination in vivo de la quantité de lipides intrahépatique	130
4.9.6.	Détermination in vivo de la qualité des lipides intrahépatiques	131
<b>4.10.</b>	<b>Analyses post-mortem</b>	<b>133</b>
4.10.1.	Détermination de la concentration des lipides sanguins	133
4.10.2.	Quantification post-mortem des lipides hépatiques	133
4.10.3.	Extraction d'ARN hépatique et quantification par RT PCR	134
<b>4.11.</b>	<b>Analyses statistiques</b>	<b>135</b>
<b>Résultats</b>		<b>137</b>
<b>5.1.</b>	<b>Effets de la rispéridone</b>	<b>138</b>
5.1.1.	La prise de poids, prise alimentaire et activité locomotrice spontanée	138
5.1.2.	Bilan sanguin	140
5.1.3.	Poids et volumes des compartiments adipeux	141
5.1.4.	Poids et volumes du foie	142
5.1.5.	Inflammation hépatique	143
5.1.6.	Quantification du dépôt de graisse hépatique	144
5.1.7.	Détermination in vivo de la qualité des lipides hépatiques	146
5.1.8.	Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse	147
5.1.9.	Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse	147
5.1.10.	Modulation des gènes impliqués dans la cholesterogenèse	148
5.1.11.	Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique	148
5.1.12.	Bilan des effets d'un traitement hebdomadaire à long terme par rispéridone	148
<b>5.2.</b>	<b>Effets des curcuminoïdes sur le métabolisme</b>	<b>149</b>
5.2.1.	Généralités sur le curcuma	149
5.2.2.	Concentration des gélules en curcuminoïdes et doses de curcuminoïdes ingérées	151
5.2.3.	La prise de poids, la prise alimentaire et l'activité locomotrice spontanée	151
5.2.4.	Bilan sanguin	153
5.2.5.	Poids et volumes des compartiments adipeux	154
5.2.6.	Poids et volumes du foie	155
5.2.7.	Inflammation hépatique	156
5.2.8.	Quantification du dépôt de graisse hépatique	156
5.2.9.	Détermination in vivo de la qualité des lipides hépatiques	157
5.2.10.	Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse	158
5.2.11.	Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse	158
5.2.12.	Modulation des gènes impliqués dans la cholesterogenèse	159
5.2.13.	Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique	159
5.2.14.	Bilans de l'action d'un régime enrichi en curcuminoïdes sur le métabolisme gluco-lipidique	159



<b>5.3. Effets sur le métabolisme de l'ajout de curcuminoïdes en complément du traitement à la rispéridone.</b>	<b>160</b>
5.3.1. Doses de curcuminoïdes ingérées	160
5.3.2. La prise de poids, la prise alimentaire et l'activité locomotrice spontanée	160
5.3.3. Bilan sanguin	162
5.3.4. Poids et volumes des compartiments adipeux	163
5.3.5. Poids et volume du foie	164
5.3.6. Inflammation hépatique	165
5.3.7. Quantification du dépôt de graisse hépatique	165
5.3.8. Détermination de la qualité des lipides hépatiques	167
5.3.9. Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse	167
5.3.10. Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse	168
5.3.11. Modulation des gènes impliqués dans la cholesterogenèse	168
5.3.12. Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique	168
5.3.13. Bilan de l'action des curcuminoïdes ajoutés en supplément du traitement à la rispéridone.	169
<b>Discussion</b>	<b>170</b>
<b>6.1. Modèle murin</b>	<b>171</b>
6.1.1. Choix de l'antipsychotique et de son administration	171
6.1.2. Prise de poids : activité locomotrice spontanée et appétit	173
<b>6.2. Conséquences métaboliques</b>	<b>175</b>
6.2.1. Graisse viscérale et insulino-résistance	175
6.2.2. Augmentation de la tolérance aux acides gras (AG)	176
6.2.3. Inflammation, insulino-résistance et stéatose hépatique	177
6.2.4. Lipogenèse et $\beta$ -oxydation	180
<b>6.3. Action des curcuminoïdes</b>	<b>181</b>
6.3.1. Au niveau central	181
6.3.2. Curcuminoïdes et adiposité	182
6.3.3. Curcuminoïdes, inflammation et intolérance au glucose	183
6.3.4. Effet de la rispéridone et des curcuminoïdes sur l'activation de l'AMPK	184
6.3.5. Dose effective des curcuminoïdes	187
<b>6.4. Apport des techniques de résonances magnétique à l'étude des complications métaboliques</b>	<b>188</b>
<b>Conclusion générale</b>	<b>192</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>195</b>

## **Table des abréviations**

**ACC1** : Acétyl-CoA Carboxylase

**ACO** : Acyl-CoA Oxydase

**ADNc** : Acide DésoxyriboNucléique complémentaire

**AG** : Acide Gras

**ALAT** : ALanine AminoTransférase

**ApoB** : Apolipoprotéine B

**ARN** : Acide RiboNucléique

**ARNm** : Acide RiboNucléique messenger

**ASAT** : ASpartame AminoTransférase

**BCA** : BiCinchoninic Acid

**CHESS** : CHEmical Shift Selective water suppression

**ChREBP** : Carbohydrate Response Element Binding Protein

**CLHP-UV** : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance par détection UltraViolet

**CPT1** : Carnitine Palmitoyl Transférase 1

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

**FAS** : Fatty Acyl Synthase

**FOV** : Field Of View

**FID** : Free Induction Decay

**GK** : GlucoKinase

**HDL** : High Density Lipoprotein

**HMGCoA** : 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A

**HR** : Ratio Hydrolipidique

**IKK $\beta$**  : Inhibitory Kinase Kinase  $\beta$

**IL-6** : InterLeukine 6

**IP** : IntraPéritonéal

**IPGTT** : IntraPéritoneal Glucose Tolerance Test

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IRS** : Insulin Receptor Substrate

**JNK** : Jun N terminal kinase

**LDL** : Low Density Lipoprotein

**LP** : Libération Prolongée

**LPL** : LipoProtein Lipase

**LXR** : Liver X Receptor

**NAFLD** : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**Nex** : Nombre d'excitation

**NFκB** : Nuclear Factor κB

**ORO** : Oil Red'O

**PPAR** : Peroxysome Proliferator-Activated Receptor

**PRESS** : Point-REsolved SpectroScopy

**PUI** : PolyUnsaturated Index.

**RARE** : Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement

**REL** : Réticulum Endoplasmique Lisse

**RF** : RadioFréquence

**RT QPCR** : Real Time Quantitative PolyChain Reaction

**SI** : Saturated Index

**SREBP-1c** : Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c

**SRM** : Spectroscopie par Résonance Magnétique

**STEAM** : Stimulated-Echo Acquisition Mode

**TAI** : Tissu Adipeux Inguinal

**TAPR** : Tissu Adipeux PériRéal

**TAPO** : Tissu Adipeux PériOvarien

**TAM** : Tissu Adipeux Mésentérique

**TAV** : Tissu Adipeux Viscéral

**TE** : Temps d'Echo

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**TG** : TriGlycéride

**TNF $\alpha$**  : Tumeur Necrosis Factor  $\alpha$

**TR** : Temps de Répétition

**UI** : Unsaturated index

**UIs** : Unsaturated Index surrogate

**VAPOR** : VARIable Pulse power and Optimized Relaxation Delays.

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein

## Table des illustrations

### Liste des figures

Figure 1: Structures chimiques d'une phénothiazine et de la chlorpromazine .....	34
Figure 2: Structures chimiques d'une butyrophénone et de l'halopéridol.....	35
Figure 3: Structures chimiques des principaux benzamides.....	36
Figure 4: Structures chimiques des principaux représentants des classes des dibenzodiazépines, des thienobenzodiazépines et des dibenzothiazépines .....	38
Figure 5: Structures chimiques des benzisoxazoles et des indoles.....	39
Figure 6: Représentation des principales voies dopaminergiques au niveau central.....	44
Figure 7: Représentation des principales voies sérotoninergiques au niveau central.....	49
Figure 8: Représentation des principales voies cholinergiques au niveau central.....	52
Figure 9: Hypothèses des mécanismes proposés par lequel l'obésité viscérale pourrait être reliée aux statuts proinflammatoires, athérogènes, thrombotiques et insulino-résistants. ....	71
Figure 10: Synthèse et utilisation des acides gras au niveau hépatique .....	74
Figure 11: Représentation schématique de la lipogenèse hépatique .....	76
Figure 12: Régulation transcriptionnelle du métabolisme glucido-lipidique par l'insuline et le glucose	80
Figure 13: La $\beta$ -oxydation et la cétogenèse.....	83
Figure 14: Représentation schématique d'une particule en rotation .....	86
Figure 15: Schéma d'un atome d'hydrogène et de l'origine de son aimantation .....	87
Figure 16: Orientation préférentielle des spins .....	88
Figure 17: Représentation schématique d'un noyau d'hydrogène tournant autour de $\vec{B}_0$ .....	88
Figure 18: Rôle des ondes RF .....	90
Figure 19: Recueil du signal.....	92
Figure 20: Forme générale d'une FID.....	93
Figure 21: Exemples de repousse du signal T1 .....	94
Figure 22: Exemples de décroissance du signal T2.....	96
Figure 23: Représentation schématique d'une séquence d'IRM .....	99
Figure 24: Pondération T1.....	100
Figure 25: Imagerie thoraco-abdominale de souris dans le plan coronal en pondération T1.....	100
Figure 26: Pondération T2.....	101
Figure 27: Imagerie thoraco-abdominale de souris dans la plan coronal en pondération T2.....	102
Figure 28: Signaux de précession des protons de l'eau (bleu) et des protons de la graisse (rouge) ....	104
Figure 29: Représentation schématique de la méthode de Dixon. ....	105
Figure 30: Différentes méthodes de segmentation des tissus adipeux sous-cutanée et viscéral.....	108
Figure 31: Positionnement du voxel en vue d'une SRM hépatique .....	109
Figure 32: Exemple de spectre hépatique.....	110
Figure 33: Exemple de la mesure de la largeur à mi-hauteur d'un pic d'eau avant et après homogénéisation du champ magnétique. ....	112
Figure 34: Schéma décrivant la sélection du VOI lors d'une acquisition de SRM.....	113
Figure 35: Schéma de la séquence STEAM.....	113

Figure 36: Schéma de la séquence PRESS.....	114
Figure 37: Exemple de deux spectres hépatiques.....	116
Figure 38: Exemple d'un spectre hépatique et de ses neuf pics caractéristiques.....	117
Figure 39: Effet de l'augmentation du TE de 30 à 200ms sur un spectre acquis au niveau hépatique d'un Homme sur une IRM 1,5T (Lundbom, Hakkarainen et al. 2010).....	121
Figure 40: IRM 7T Bruker Biospec.....	126
Figure 41: Coupes coronales montrant les différents tissus adipeux visualisés en imagerie T1.....	127
Figure 42: Mesure des volumes de tissus adipeux et hépatique grâce au logiciel ITKSnap.....	129
Figure 43: Spectre hépatique obtenu avec le module de suppression d'eau.....	132
Figure 44: Effets de la rispéridone sur la prise de poids et prise alimentaire.....	139
Figure 45: Impact de la rispéridone sur la tolérance au glucose.....	140
Figure 46: Quantification des triglycérides hépatiques.....	145
Figure 47: Effets de la rispéridone sur la qualité des lipides intrahépatique.....	146
Figure 48: Influence des curcuminoïdes sur les prises de poids et alimentaire.....	152
Figure 49: Influence d'un régime enrichi en curcuminoïdes sur la tolérance au glucose.....	154
Figure 50: Influence des curcuminoïdes sur la quantité de lipides intrahépatiques.....	157
Figure 51: Influence des curcuminoïdes sur la qualité des lipides.....	158
Figure 52: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement par rispéridone sur les prises de poids et alimentaire.....	161
Figure 53: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au cours du traitement sur la tolérance au glucose.....	163
Figure 54: Effets sur l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur la quantité de graisse hépatique.....	166
Figure 55: Influence des curcuminoïdes ajoutés à la rispéridone sur la qualité des lipides hépatiques.....	167
Figure 56: Représentation simplifiée des troubles induits par la prise à long terme de rispéridone ...	179
Figure 57: Représentation simplifiée de l'action des curcuminoïdes et de la rispéridone au niveau d'un hépatocyte.....	187

## **Liste des tableaux**

Tableau 1: Symptômes les plus fréquents dans la schizophrénie.....	21
Tableau 2: Définition du syndrome métabolique par l'IDF (International Diabetes Federation).....	26
Tableau 3: Noms génériques et commerciaux des principaux antipsychotiques de première et de seconde génération.....	29
Tableau 4: Affinités (K <sub>i</sub> , nM) de certains antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux.....	30
Tableau 5: Principaux effets secondaires des antipsychotiques de seconde génération comparativement à ceux de première génération.....	60
Tableau 6: Principaux effets métaboliques liés à la prise d'antipsychotique.....	61
Tableau 7: Valeurs T1 et T2 de quelques tissus à différentes intensités de champs magnétiques.....	97
Tableau 8 : Pics caractéristiques d'un spectre de triglycérides acquis en SRM <sup>1</sup> H.....	117
Tableau 9: Répartition des animaux.....	123
Tableau 10: Paramètres d'acquittions des séquences RARE pondérées T1.....	128
Tableau 11: Pics d'intérêt pour le calcul des différents indices.....	133
Tableau 12 : Impact de la rispéridone sur l'activité locomotrice spontanée.....	139

Tableau 13 : Impact de la rispéridone sur les taux lipidiques plasmatiques.....	141
Tableau 14: Impact de la rispéridone sur les volumes du foie et des compartiments adipeux .....	142
Tableau 15: Impact de la rispéridone sur le poids du foie et des tissus adipeux .....	142
Tableau 16: Corrélations relatives aux volumes .....	143
Tableau 17: Impact de la rispéridone sur l'inflammation hépatique.....	144
Tableau 18: Corrélations relatives à la SRM.....	147
Tableau 19: Impact de la rispéridone sur l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique.....	148
Tableau 20: Influence des curcuminoïdes sur l'activité locomotrice spontanée.....	152
Tableau 21: Influence des curcuminoïdes sur les taux de lipides plasmatiques.....	153
Tableau 22: Influence du régime enrichi en curcuminoïdes sur les volumes des tissus.....	155
Tableau 23: Influence des curcuminoïdes sur le poids du foie et des tissus adipeux .....	155
Tableau 24: Influence du régime enrichi en curcuminoïdes sur l'inflammation hépatique .....	156
Tableau 25: Influence des curcuminoïdes sur l'expression des ARNm codant des gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique .....	159
Tableau 26: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur l'activité locomotrice spontanée. ..	162
Tableau 27: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au cours du traitement sur les taux lipidiques plasmatiques .....	162
Tableau 28: Effets de l'ajout des curcuminoïdes au traitement sur les volumes du foie et des compartiments adipeux.....	164
Tableau 29: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur le poids des tissus.....	164
Tableau 30: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur Inflammation hépatique .....	165
Tableau 31: Effets de l'ajout de curcuminoïdes sur l'expression des gènes du métabolisme gluco-lipidique.....	168

## **Préambule**

Les travaux réalisés dans cette thèse entrent dans le cadre moins conventionnel d'une étude concernant un effet périphérique indésirable important de la rispéridone : la prise de poids. Si on ne remet pas en cause, dans ce travail, l'efficacité au niveau central de cet antipsychotique, cette problématique reste une des principales raisons de la non-observance des patients à leur médication, les exposant ainsi à un risque accru de rechute. Bien qu'il soit difficile de convaincre les patients de psychiatrie de changer leur mode de vie, une aide doit être apportée aux patients afin de leur permettre de continuer leur traitement et les encourager à suivre un régime diététique et/ou une activité physique régulière.

L'étude de ces effets indésirables s'est faite à travers un modèle expérimental murin traité par la rispéridone afin de provoquer des modifications discrètes de sa composition corporelle et métabolique proche de ceux rencontrés en clinique. Ce modèle murin est issu d'un précédent travail de thèse au cours duquel des troubles métaboliques avaient été observés.

L'objectif de ce travail est double : (i) caractériser les troubles métaboliques induits par un traitement à long terme à la rispéridone à l'aide de techniques non-invasives de résonance magnétique ; (ii) prévenir ces troubles par un régime alimentaire supplémenté en curcuminoïdes et vérifier si les technique de résonance magnétique étaient capables de détecter les changements apportés par cette alimentation.



Cette thèse a été accomplie en parallèle de mes activités professionnelles de responsable technique de l'IRM préclinique. Cette responsabilité me donne l'occasion de rencontrer de nombreux chercheurs avec lesquels je discute sur les méthodes d'imageries afin de faire avancer leur projet scientifique. Lorsque mes responsables administratifs et scientifiques m'ont donné l'opportunité d'effectuer cette thèse, j'ai obtenu mon propre sujet de recherche. J'ai donc été confronté à des problématiques scientifiques et méthodologiques auxquelles je devais répondre. Ces réponses ont été obtenues au cours de discussion, de rencontre, d'échanges et de réflexions avec différents chercheurs. Cette thèse m'a apporté de l'assurance, des connaissances scientifiques, un esprit critique et de l'expérience dans le domaine de l'imagerie. Ces acquis me permettront, je pense d'avancer et d'évoluer dans ma carrière professionnelle.

## **Contribution au travail**

Ce travail de thèse résulte de la contribution de différentes personnes appartenant au laboratoire d'accueil (EA1046) ou extérieur à celui-ci.

Les autopsies ont été effectuées avec l'aide de Françoise Martin (UMR 1011) et Camille Potey (EA1046). Nous avons tous les trois des tâches bien définies, cette organisation a permis un gain de temps non négligeable.

Les analyses histologiques et la quantification des ARNm ont été réalisées au sein de l'UMR 1011. Anthony Lucas m'a indiqué la procédure à suivre pour les colorations des échantillons histologiques puis à superviser mon travail.

Pour la quantification des ARNm, leur extraction, leur dosage et leur amplification ont été réalisés avec l'aide de Françoise Martin.

Les dosages des lipides plasmatiques et hépatiques ont été réalisés au sein de l'Institut Pasteur de Lille. J'ai effectué l'extraction des lipides hépatiques et Emmanuelle Vallez s'est chargée des dosages.

Le dosage des curcuminoïdes par HPLC a été accompli au sein de la faculté de pharmacie.

J'ai réalisé toutes les manipulations *in vivo* sur les animaux, ceci comprend la préparation des aliquots, les injections IP, la préparation des croquettes, les tests de tolérance au glucose, les tests de locomotricité et les acquisitions et post-traitements des données de RMN.

## **Introduction générale**

## **1. Les antipsychotiques**

### **1.1.Définition**

Les antipsychotiques appartiennent à la vaste catégorie des psychotropes ou des agents psychoactifs. Etymologiquement, le terme psychotrope est constitué de *psukhê* – âme sensible, esprit – et de *tropos* – mouvement, transformation – le terme psychotrope signifie donc littéralement qui transforme l'esprit. Pour le dictionnaire de la psychologie, les psychotropes sont des *substances capables de modifier le psychisme et le comportement*, en agissant directement sur le système nerveux central de ceux qui les consomment. (Sillamy 1995)

Les antipsychotiques sont par définition des médicaments susceptibles de traiter l'ensemble des symptômes de la schizophrénie. Cependant leurs indications ou leurs usages vont actuellement au-delà du champ de la schizophrénie. En effet, dans 70% des cas les prescriptions d'antipsychotiques sont réalisés pour des pathologies autre que la schizophrénie, mais pour des troubles bipolaires, des troubles comportementaux associés à la démence et aux troubles obsessionnels compulsifs (Jeste and Dolder 2004). Les antipsychotiques sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception et dans l'organisation des comportements adaptatifs, améliorant ainsi certains symptômes de la schizophrénie.

## **1.2.La schizophrénie**

### **1.2.1. Généralités**

La schizophrénie touche environ 1% de la population (McGrath, Saha et al. 2008). La compréhension ainsi que l'étiologie de la cette pathologie a évolué au cours du temps. C'est en 1878 que le docteur Emil Kraepelin définit les symptômes de la maladie qui portait alors le

nom de démence précoce (*dementia praecox*). Selon ce psychiatre allemand, cette démence était caractérisée cliniquement par des signes de paranoïa et de catatonie. En 1911, ce fut le psychiatre suisse Eugen Bleuler qui introduisit le terme de schizophrénie, issu des termes grec « *schizen* » et « *phren* » qui signifient respectivement fendre et pensée, d'où la signification « d'esprit divisé ». La schizophrénie est une psychose chronique se traduisant pas des signes cliniques de dissociation mentale, de discordance affective et d'activité incohérente, entraînant généralement une rupture de contact avec le monde extérieur (la réalité) et parfois associé à un repli autistique (American Psychiatric Association 1994).

La schizophrénie est identifiée par l'association de trois dimensions psychopathologiques fondamentales (Tableau 1) :

- **La première dimension** est caractérisée par par la transformation ou la distorsion délirantes de la réalité, qui s'exprime par les symptômes dits « positifs » tels que des pensées délirantes (vécus délirants) et des hallucinations (perceptions délirantes).
- **La deuxième dimension** est caractérisée par l'appauvrissement affectif et idéo-affectif, qui se manifeste par les symptômes dits « négatifs » tels que l'aboulie l'apathie, la retraite, la réduction ou l'absence de la capacité de modulation affective de la pensée (réduction de la réactivité émotionnelle face à des stimuli importants).
- **La troisième dimension** plus cognitive est caractérisée par la désorganisation de la pensée avec troubles formels de l'idéation et du langage (pauvreté du contenu et incohérence du discours, perte des liens logiques dans les pensées et le raisonnement, réponses tangentielles) avec comme conséquence directe la désorganisation du comportement qui se manifeste notamment par l'incongruité affective, c'est-à-dire une inadéquation entre les modalités expressives du sujet et le contexte émotionnel de la situation (déconnexion entre communication verbale et communication non verbale à connotation émotionnelle).

**Tableau 1: Symptômes les plus fréquents dans la schizophrénie**

<b>Première dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hallucinations</li><li>• Pensées délirantes</li></ul>
<b>Deuxième dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aboulie</li><li>• Apathie</li><li>• Retrait social</li></ul>
<b>Troisième dimension</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Désorganisation de la pensée</li><li>• Pauvreté du discours</li><li>• Incongruité affective</li><li>• Perte des associations</li></ul>

Le diagnostic de la schizophrénie est établi à partir de critères cliniques qui ont été établis précisément par des groupes d'experts internationaux. A partir de ces critères, deux définitions globalement similaires se sont imposées internationalement : celle de la classification internationale des maladies (CIM10 ou ICD 10) élaborée par l'OMS et celle du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4e édition ou DSM IV), élaborée par l'association américaine de psychiatrie et utilisée dans la plupart des travaux actuels de recherche scientifique.

### **1.2.2. Mortalités et morbidités chez les patients psychotiques**

La schizophrénie n'affecte pas uniquement la santé mentale, les personnes atteintes de cette maladie décèdent 12 à 15 ans avant l'âge moyen de la population (Saha, Chant et al. 2007).

Chez les patients psychotiques, la mortalité cardiovasculaire, notamment par infarctus, vient au premier plan devant les suicides (Auquier, Lancon et al. 2006). Les patients atteints de schizophrénie sont exposés à des risques élevés de développer ou de décéder de maladies cardiovasculaires (Brown, Inskip et al. 2000; Casey 2005; Brown, Kim et al. 2010). Les raisons sont multiples, mauvaises conditions socioéconomiques, hygiène de vie défailante

avec notamment une propension particulière au tabagisme chez ces patients psychotiques, sédentarité qui est favorisée par les symptômes déficitaires que peuvent présenter ces patients mais aussi peut-être des facteurs de prédisposition génétiques. En effet, des relations ont été décrites entre schizophrénie et diabète (Hansen, Ingason et al. 2011).

Ci-après sont présentés les facteurs contribuant à l'apparition des maladies cardiovasculaires et au diabète de type II dans la population schizophrène. Cette partie est scindée en trois grands paragraphes ; (i) : les conditions de vie des patients atteints de troubles psychiatriques, (ii) les facteurs liés à la pathologie du patients et (iii) les facteurs génétiques.

(i) Contribution des conditions de vie des patients atteints de troubles psychiatriques

Les patients présentant une pathologie psychiatrique possèdent un mode de vie favorisant les facteurs de risques cardio-vasculaires et l'apparition de diabète de type II. Ils sont plus souvent fumeurs (68 % des patients présentant les troubles mentaux sont fumeurs contre 35 % de la population générale), avec pour conséquence une augmentation des maladies pulmonaires (asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive) (Vaille et al. 2011). A la consommation tabagique s'ajoutent les consommations d'alcool ou de drogues. Selon les études, chez les schizophrènes, la prévalence de l'abus et de la dépendance à l'alcool était de 35 %; celle de l'abus ou de la dépendance à d'autres substances de 52 % (Batel 2000; Blanchard, Brown et al. 2000). Les études de Brown et McCreadie ont montré que la population schizophrène ne pratiquait que très peu d'exercice physique. Même si les raisons exactes ne sont pas connues, il semble que la maladie, la sédation médicamenteuse, le manque de motivation et d'opportunités soient les principales causes de cette sédentarité. Ces deux études ont également mis en évidence que ces patients ont une hygiène alimentaire déséquilibrée (alimentation grasse, pauvre en fibre) (Brown, Birtwistle et al. 1999; McCreadie 2003).

L'ensemble de ces facteurs multiplient le risque d'obésité par 3 par rapport à la population générale (Février et al. 2004) entraînant à la fois une dégradation de l'image de soi et majorant les affections cardio-vasculaires (hyper tension artérielle, artériopathies), les troubles métaboliques (diabète de type 2, hypertriglycéridémie), les pathologies ostéo-articulaires, les cancers (utérins, coliques ou du sein) et les pathologies des voies biliaires, augmentant ainsi la morbidité et la mortalité (M, Correll et al. 2011).

(ii) Contribution des facteurs liés à la pathologie psychiatrique du patient

Le nombre de pathologies somatiques sous diagnostiquées ou non traitées est plus élevé chez les patients présentant des troubles psychiatriques que dans la population générale (M, Correll et al. 2011). Plusieurs raisons sont à l'origine des difficultés auxquelles doivent faire face les patients pour avoir accès aux soins somatiques.

D'une part, ils ne perçoivent pas leurs besoins en santé physique de la même façon que la population générale. En effet, il faut noter une anosognosie des patients (trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition), associée à des manifestations délirantes, du déni, des troubles de la perception et du cours de la pensée qui peuvent conduire le patient à négliger les symptômes physiques ou à les inclure dans la construction délirante (Montariol et al. 2006; Saravane, Feve et al. 2009). De plus, dans de nombreuses pathologies psychiatriques il existe une altération de la perception de la douleur qui rendent le patient moins sensibles aux signaux somatiques (Gold, Kilbourne et al. 2008; Vial-Cholley 2010).

D'autre part, les patients atteints de troubles psychiatriques ont un niveau socio-économique et culturel plus bas que la population générale (Casadebaig, Philippe et al. 1997). Ils sont le plus souvent sans -emploi, voire sans domicile et vivent avec peu de revenu (Cook 2006). Une



comorbidité somatique peut donc leur sembler secondaire par rapport aux soucis de la vie quotidienne (M, Correll et al. 2011).

Enfin, les patients présentant des troubles psychiatriques ont des difficultés d'accès aux soins. Ils sont moins performants dans la recherche de soins médicaux appropriés du fait notamment de perturbations du comportement social et des troubles cognitifs (Vial-Cholley 2010). Par ailleurs, de nombreuses études mettent en avant un fait important à prendre en compte : la prise en charge de ces patients est aussi altérée par la peur ; peur de ne pas être cru, voire que la consultation somatique se termine par une hospitalisation pour raison psychiatrique, peur également de la stigmatisation et de la discrimination (M, Correll et al. 2011).

### (iii) Contribution des facteurs génétiques

Le fait d'être schizophrène augmente les risques de développer des maladies cardiovasculaires ou un diabète de type II. La schizophrénie a été associée avec l'augmentation du risque de diabète à la fin des années 70 (Maudsley 1979). Henry Maudsley a été l'un des premiers psychiatres à observer le lien entre le diabète et la schizophrénie. Depuis des études menées au sein de patients traités pour leurs premiers troubles psychotiques ont confirmé ces observations.(Spelman, Walsh et al. 2007; Fernandez-Egea, Bernardo et al. 2008; Fernandez-Egea, Bernardo et al. 2009). Les patients inclus dans ces études sont dits « naïfs » car pas encore ou peu exposés aux antipsychotiques, l'influence de ces derniers sur le poids et sur le métabolisme ou bien les changements des habitudes de vie dues à la maladie étaient donc minimes (Cohn, Remington et al. 2006; Venkatasubramanian, Chittiprol et al. 2007; van Nimwegen, Storosum et al. 2008). Enfin, les études de génomiques ont établis que d'être schizophrène augmentait les risques de posséder un allèle impliqué dans le développement du diabète de type II (Hansen, Ingason et al. 2011). L'ensemble de ces recherches suggèrent que le diabète et la schizophrénie sont étroitement liés.

Outre le fait que la population schizophrène soit exposée à des risques élevés de développer des troubles du métabolisme glucidique. L'origine ethnique du patient influence l'apparition du syndrome métabolique. Quelques études ont tenté de prendre en compte l'origine ethnique dans le développement du syndrome métabolique (Ford, Giles et al. 2002; Basu, Brar et al. 2004; Kato, Currier et al. 2004; McEvoy, Meyer et al. 2005). Il ressort de ces études que les patients d'origine africaine et hispanique présentent les risques les plus élevés de développer un syndrome métabolique. Il est à noter que les patients d'origine indienne ou asiatique sont décrits comme des populations prédisposées à développer un diabète, cependant les études menées chez les patients schizophrènes révélaient une prévalence plus faible du syndrome métabolique dans cette population que les patients d'origines africaine ou caucasienne. La contribution de l'origine ethnique dans le développement du syndrome métabolique reste encore à préciser.

Quoi qu'il en soit il apparaît que la prévalence du syndrome métabolique est élevée au sein de la population schizophrène (Casey 2005). Ce syndrome est défini par la combinaison d'une obésité abdominale, d'une dyslipidémie, d'une hypertension et d'une hyperglycémie à jeun ((Alberti, Zimmet et al. 2005), Tableau 2). La présence du syndrome métabolique est associée avec l'augmentation des risques de développer un diabète de type 2 ou des maladies cardiovasculaires (Galassi, Reynolds et al. 2006; Gami, Witt et al. 2007).

**Tableau 2: Définition du syndrome métabolique par l'IDF (International Diabetes Federation)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Diagnostic</b>
▪ Obésité viscérale	▪ Tour de taille <sup>#</sup>
▪ Augmentation des triglycérides	▪ $\geq 1,7\text{mmol/L}$ (150mg/dL)
▪ Diminution du taux d'HDL	▪ $< 1,03\text{mmol/L}$ (140mg/dL) chez les hommes ▪ $< 1,29\text{mmol/L}$ (50mg/dL) chez la femme
▪ Augmentation de la pression artérielle	▪ Pression systolique : $\geq 130\text{mmHg}$ Ou ▪ Pression diastolique : $\geq 85\text{mmHg}$
▪ Augmentation de la glycémie à jeun	▪ Glycémie à jeun $> 5,6\text{mmol/L}$ (100mg/dL)

Adapté d'Alberti KGMM (2005)(Alberti, Zimmet et al. 2005)

# : Si l'IMC est supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>, la mesure du tour de taille n'est pas nécessaire, l'obésité viscérale est supposée

### **1.2.3. Pathophysiologie de la schizophrénie**

Depuis l'avènement des techniques de neuroimagerie moderne, plus de 1000 études ont pu être recensées démontrant l'intérêt pour cette pathologie ces 10 dernières années. Les études anatomiques cérébrales ont montré de subtiles diminutions du volume de la substance grise, un élargissement des ventricules ou des altérations locales de la substance blanche (Glahn, Laird et al. 2008; Ellison-Wright and Bullmore 2009; Ellison-Wright and Bullmore 2010).

Les résultats des études d'imageries menées lors des phases aiguës de la maladie et utilisant des radiotraceurs tels que la  $^{18}\text{F}$ -DOPA (dopamine marqué au fluor 18) ou la  $^{11}\text{C}$ -raclopride (antagoniste des récepteurs dopaminergique de type 2 marqué au carbone 11) sont cohérentes entre elles et montrent des augmentations du taux de synthèse dopaminergique, du taux de sa libération et de ses fortes concentrations synaptiques (Laruelle 1998; Guillin, Abi-Dargham et al. 2007). Ces résultats valident l'hypothèse dopaminergique de Carlsson qui value à son auteur le prix Nobel de médecine en 2000. Selon la « théorie dopaminergique », les épisodes psychotiques seraient causés par une hyperactivité dopaminergique dans les régions striatales et mésolimbiques (Carlsson 1978). Cette manifestation serait soutenue par deux évidences majeures : Premièrement, les agents pharmacologiques qui réduisent l'activité de la dopamine diminuent les symptômes psychotiques (Carlsson 1978). Deuxièmement, les molécules qui accroissent l'activité dopaminergique déclenchent des épisodes de psychose (Lieberman, Kane et al. 1987). Ces résultats trouvent un lien logique avec le fait que les traitements pharmacologiques de la schizophrénie modulent les voies dopaminergiques (Kapur, Agid et al. 2006). Une fois le diagnostic de schizophrénie posé, la prescription d'antipsychotiques reste le principal traitement.

### **1.3. Bref historique des antipsychotiques**

Jusqu'au milieu du siècle dernier, la prise en charge des patients souffrant de troubles mentaux se faisait par contention physique, ou par l'administration de sédatifs classiques ou d'hypnotiques tels que le bromure, le chloral ou les barbituriques.

Dès 1952, Laborit et son équipe ont utilisé la chlorpromazine en anesthésie et dans l'hibernation artificielle, ils avaient remarqué que ce médicament produisait un effet de désintéressement chez le patient et en avaient conclu que la chlorpromazine pourrait être utilisée en psychiatrie (Laborit, Huguenard et al. 1952). Delay et Deniker dans la continuité de Laborit ont posé les indications d'utilisation de ce médicament chez les patients atteints de psychoses aiguës ou en phase processuelle aiguë (Delay, Deniker et al. 1952). La confirmation de l'efficacité de la chlorpromazine sur les psychoses chroniques aura lieu en 1954. Les premières observations relatives à ce médicament portèrent sur sa capacité à réduire l'agitation du patient et à améliorer son contact avec l'entourage. Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck a observé que la réserpine, un alcaloïde, possédait des propriétés antipsychotiques proche de la chlorpromazine et induisait quasiment les mêmes effets indésirables que sont les troubles parkinsoniens et l'akathisie (Steck 1954). Ces effets concomittant au traitement par la chlorpromazine ont conduit à désigné cette classe médicamenteuse par le terme « neuroleptique ». Cette dénomination a été proposée à l'académie de médecine en janvier 1955 par Delay et Deniker. Ce terme est dérivé du grec ancien et signifie littéralement « qui prend le nerf ». Cette dénomination a été contestée notamment par les américains car elle définit une classe de médicament par leur effet indésirable (Kline 1969). De nos jours, le terme antipsychotique semble plus répandu et est utilisé pour désigner l'ensemble des médicaments capables de traiter les psychoses.

Les premiers cas de dyskinésies tardives ont été rapportés par Ey en 1956 puis décrit par Sigwald en 1959 (Ey and Sakellaropoulos 1956; Sigwald, Bouttier et al. 1959). C'est en 1963

que Carlsson et Lindqvist ont découvert les propriétés antidopaminergiques des antipsychotiques qui ont permis ensuite aux chercheurs d'investiguer et de tester les différentes hypothèses des voies physiopathologiques de la schizophrénie (Carlsson and Lindqvist 1963). L'ensemble de ces observations cliniques donna naissance aux hypothèses « dopaminergiques » sur les psychoses et sur le mode d'action des antipsychotiques.

#### **1.4. Classification des antipsychotiques**

Les antipsychotiques sont souvent scindés en deux classes : d'un côté, les antipsychotiques dit de première génération et de l'autre les antipsychotiques de seconde génération. Elles correspondent respectivement aux classes des antipsychotiques « typique » et « atypique » (Tableau 3). La notion d'atypie attribuée aux antipsychotiques de seconde génération provient de la moindre prévalence des effets extrapyramidaux suite à leur administration chez le patient. Ces antipsychotiques sont donc considérés atypiques en raison de leurs propriétés pharmacologiques différentes de celles des antipsychotiques de première génération.

**Tableau 3: Noms génériques et commerciaux des principaux antipsychotiques de première et de seconde génération**

<b>Classes d'antipsychotiques</b>	<b>Nom générique</b>	<b>Nom commercial</b>
<b>Antipsychotiques de première génération</b>	❖ Chlorhydrate de fluphénazine	❖ Moditen®
	❖ Chlorpromazine	❖ Largactil®
	❖ Cyamémazine	❖ Tercian®
	❖ Flupenthixol	❖ Fluanxol®
	❖ Halopéridol	❖ Haldol®
	❖ Lévomépromazine	❖ Nozinan®
	❖ Zuclopenthixol	❖ Clopixon®
<b>Antipsychotiques de seconde génération</b>	❖ Amisupride	❖ Solian
	❖ Clozapine	❖ Leponex®
	❖ Olanzapine	❖ Zyprexa®
	❖ Quétiapine	❖ Xéroquel®
	❖ Risperidone	❖ Risperdal®

Jusqu'à l'introduction dans les années 90 des antipsychotiques de seconde génération, les effets extrapyramidaux étaient un corollaire à l'action des antipsychotiques. De part leurs profils d'action différents sur les neurotransmetteurs, les antipsychotiques de seconde génération (rispéridone, clozapine, sulpiride...) provoquent des effets extrapyramidaux limités en comparaison de ceux observés lors des traitements avec leurs prédécesseurs (Kapur and Remington 2001; Seeman 2002). Les antipsychotiques agissent essentiellement par le biais de modulation des systèmes de neurotransmissions, qu'il s'agisse du système dopaminergique ou des systèmes non dopaminergiques. La modulation différentielle de ces systèmes explique probablement l'hétérogénéité de la classe des antipsychotiques actuelle et ouvrent des perspectives pour une modulation pharmacologique multimodale qui permettrait de prendre en charge les différents symptômes de la schizophrénie (Bordet 2004, 2014) (Tableau 4).

**Tableau 4: Affinités (Ki, nM) de certains antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux**

Composés	D1	D2	D3	D4	5HT2A	5HT2C	$\alpha$ 1	M	H1
<b>Halopéridol</b>		1,4	21	11	25	>5000	19		
<b>Clozapine</b>	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
<b>Rispéridone</b>	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5000	8,8
<b>Olanzapine</b>	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
<b>Sertindole</b>	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
<b>Quétiapine</b>	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21
<b>Amisulpride</b>	>50	2,8	3,2	>50	>50	>50	>50	>50	>50
<b>Ziprasidone</b>	9,5	2,8			0,25		1,9	>10000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du Ki est faible, D : Dopaminergique ; 5HT : Sérotoninergique ; M : Muscarinique ; H : Histaminergique ;  $\alpha$  : adrenergique. D'après Roques B, 2001 ; Benyaya J, 2001

La variabilité de l'affinité pour les voies de neurotransmission entraînent des effets cliniques différents selon l'antipsychotique utilisé qui peuvent être expliqués en partie par la nature de la structure chimique de la molécule.

Il est alors possible de classer les antipsychotiques selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. Les deux classements sont liés, de la structure chimique de l'antipsychotique découle ses effets cliniques. Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de manière précise les effets thérapeutiques du dit médicament.

#### ***1.4.1. Classification selon les effets cliniques***

En 1958, aux États-Unis, Fritz Freyhan a évalué les résultats d'un antipsychotique en observant les modifications des symptômes tels que les hallucinations, délire, angoisse, et agressivité (Freyhan 1958).

En 1960, Lambert et Revol proposent de les classer selon leurs effets sédatifs ou incisifs. Sur un axe allant de gauche à droite, ils situèrent les médicaments les plus sédatifs à l'extrémité gauche de l'axe (cyamemazine) et les médicaments les plus incisifs à l'extrémité droite (halopéridol). La notion de sédation désigne les médicaments qui possèdent des effets sur l'agitation et l'angoisse tandis que le terme incisif désigne les médicaments capables de « couper » les symptômes positifs que sont les délires ou les hallucinations. Entre ces deux extrêmes, ils classèrent les antipsychotiques en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques (Lambert and Revol 1960).

En 1961, Delay et Denicker proposent sur un histogramme, trois types d'action de l'antipsychotique; l'action sur l'excitation, c'est à dire son effet sédatif, l'action sur les hallucinations et l'action sur l'inertie (hyperkinésie).

En 1972, Bobon et ses collaborateurs classent les antipsychotiques selon 6 critères. La classification se présente sous la forme d'une étoile à six branches dont les longueurs reflètent



les effets suivants : antidélicant, anti-autistique, ataraxique (ou sédatif), et deux branches correspondent aux effets indésirables : adrénolytiques (qui diminue l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline et de la noradrénaline) et extrapyramidaux. A noter, avec cette classification l'effet incisif est scindé en deux critères: l'effet antidélicant et l'effet anti-autistique (Bobon, Pinchard et al. 1972).

En 1976, Deniker et Ginestet, opposent sur un axe vertical, l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur. Cette classification permet de distinguer quatre catégories de médicaments : les sédatifs (chlorpromazine) possédant des effets végétatifs importants, les moyens (type thiorizadine, propériciazine) ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés, les polyvalents (type halopéridol) lesquels possèdent à la fois des effets sédatifs, antihallucinatoires et désinhibiteurs et enfin la catégorie des désinhibiteurs (type sulpiride) qui associent des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

En 1978, Petit et Colonna créent une classification introduisant le paramètre de posologie du médicament. Cette classification permet de distinguer les antipsychotiques monopolaires des bipolaires. Les antipsychotiques monopolaires se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quel que soit la posologie utilisée (type cyamémazine) tandis que les antipsychotiques bipolaires sont stimulants ou désinhibiteurs à faible dose alors qu'ils sont sédatifs à fortes doses (type haloperidol).

En 1974, Davis propose une classification basée sur l'équivalent-dose en chlorpromazine, Selon cette approche, il est possible d'obtenir un même effet thérapeutique identique avec tous les antipsychotiques à condition d'adapter leurs doses. Avec cette classification, 2mg d'halopéridol est équivalent à 100mg de chlorpromazine (rapport équivalent chlorpromazine d'un facteur 50, (Davis 1974)). De telles équivalences ont été calculées avec tous les antipsychotiques de premières générations. Néanmoins, cette classification est très critiquée, les équivalents dose en chlorpromazine ne correspondent pas aux doses quotidiennes définies

(DDD : Defined Daily Dose) pour une utilisation principale du médicament (Rijcken, Monster et al. 2003). Par exemple, la DDD de la chlorpromazine est de 300mg/j comparativement à 8mg/j pour l'halopéridol (rapport des DDD de 37,5 au lieu de 50 en équivalent chlorpromazine selon la classification de Davis),

Enfin, Woods a proposé d'établir les équivalents dose en chlorpromazine pour les antipsychotiques de seconde génération. Ainsi 2mg de rispéridone équivalent à 5mg d'olanzapine ou à 7,5mg d'aripipazole (chacune de ces doses équivalent à 100mg de chlorpromazine ou 2mg d'halopéridol, (Woods 2003)).

Comme, il a été noté précédemment, les effets des antipsychotiques diffèrent selon leur structure chimique. Une classification a alors été aussi établie dans ce sens.

#### **1.4.2. Classification selon leur structure chimique**

##### **Les antipsychotiques de première génération**

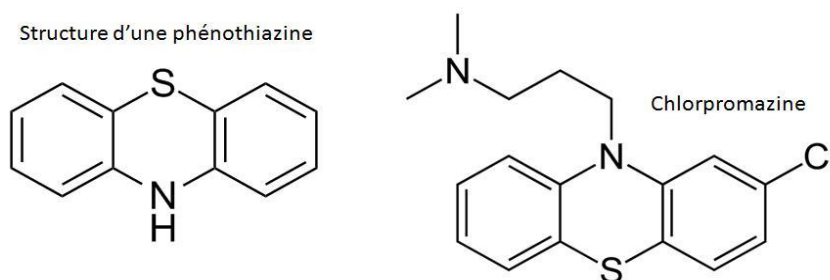
Les antipsychotiques dits de première génération sont classés en trois groupes principaux :

- (i) Les phénothiazines
- (ii) Les butyrophénones
- (iii) Les benzamides

##### **(i) Les phénothiazines**

Les phénothiazines possèdent une forte capacité à bloquer les récepteurs D2 des voies mesocorticales et mesolimbiques. Ces médicaments sont donc très efficaces pour traiter les symptômes positifs. Les phénothiazines sont caractérisées par un noyau tricyclic (deux cycles benzéniques fusionnés un cycle thiazine, Figure 1), où se situe généralement un halogène qui permet le passage du médicament au niveau du système nerveux central. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale, la nature de celle-ci détermine la sous classe de l'antipsychotique. Il existe trois sous-classes qui correspondent à la nature de la chaîne

latérale. Cette chaîne peut être soit aliphatique, pipéridinée ou piperazinée. Chacune de ces trois chaînes apporte un effet au médicament qui lui est propre. En effet, elle détermine l'affinité du médicament pour les récepteurs histaminergiques, adrénergiques ou cholinergiques. Les phénothiazines aliphatiques (chlorpromazine) sont le plus souvent sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants du fait de leurs actions sur les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques. Contrairement aux phénothiazines pipérazinées (fluphénazine) qui possèdent des effets incisifs et neurologiques puissants tandis que les phénothiazines pipéridinées peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaques par un allongement de l'espace QT.



**Figure 1: Structures chimiques d'une phénothiazine et de la chlorpromazine**

### (ii) Les butyrophénones

Les butyrophénones ont été introduites après les phénothiazines, elles possèdent des effets indésirables végétatifs anti-adrénergiques et anti-muscariniques plus réduits que leur prédécesseurs. Néanmoins, les risques d'effets moteurs extrapyramidaux sont plus importants avec ces médicaments qu'avec les phénothiazines du fait de leur moindre action anticholinergique. Ces composés sont constitués d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques (Figure 2). Les butyrophénones peuvent être pipérazinées ou pipéridinées, L'halopéridol est une

butyrophénone pipéridinée. Ce médicament est souvent prescrit pour des cas urgents en raison de son action rapide à traiter les symptômes positifs (Battaglia 2005), cependant son administration s'accompagne souvent d'effets indésirables.

A noter qu'il existe des composés appartenant aux butyrophénones qui ne sont ni pipéridinés ni pipérazinés, ils appartiennent au sous-groupe des diphenylbutylpipéridines.

Les diphenylbutylpipéridines (pimozide et penfluridol) se caractérisent par leur affinité plus élevée pour les récepteurs D2 ce qui leur confère une action prolongée. Il est intéressant de noter que des études menées avant l'apparition des antipsychotiques de seconde génération mentionnent que les diphenylbutylpipéridines amélioraient les symptômes négatifs de la schizophrénie (Dollfus and Petit 1991). Cet effet pourrait être expliqué par leur capacité à bloquer les canaux calciques (Meltzer, Sommers et al. 1986).

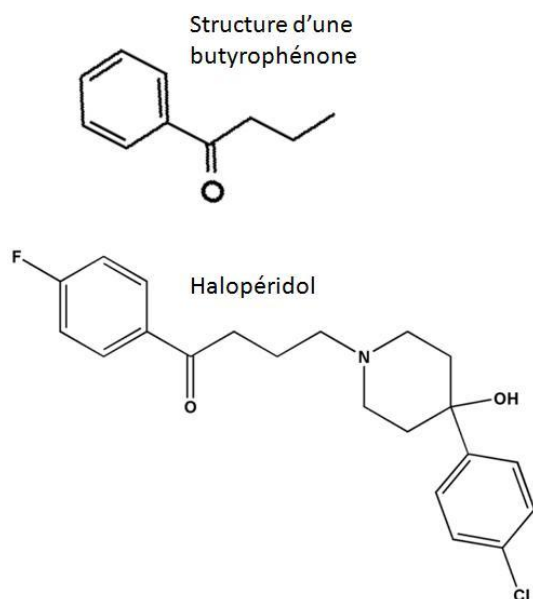
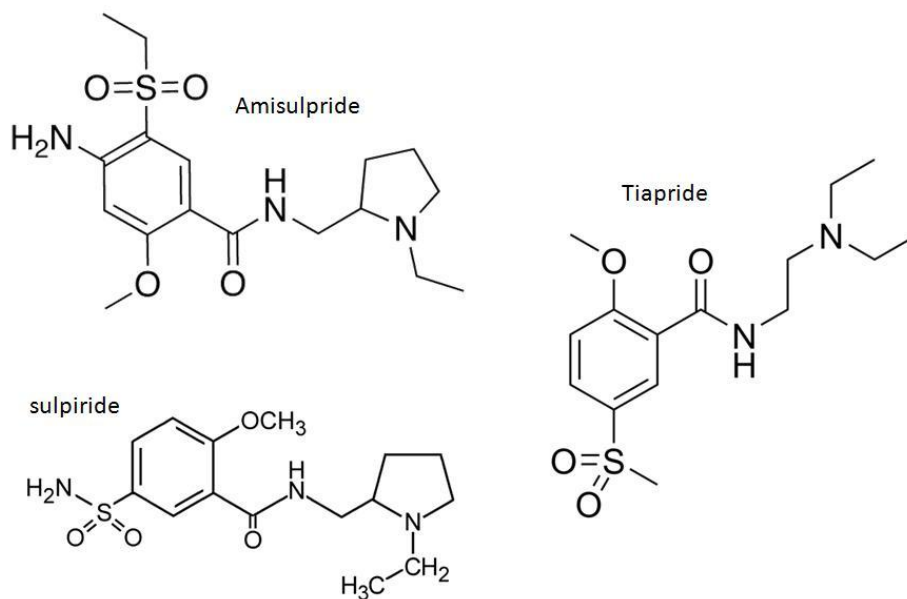


Figure 2: Structures chimiques d'une butyrophénone et de l'halopéridol

(iii) Les benzamides

Les benzamides comme leur nom l'indiquent, possèdent un noyau benzénique. On retrouve dans cette classe le sulpiride, l'amisulpride et le tiapride (Figure 3). Ce sont des dérivées du métoclopramide, une structure méthyloxy-benzamide (un antipsychotique utilisé pour ses propriétés antiémétiques). Leurs structures leur confèrent des propriétés désinhibitrices et antidéficitaires à faible posologie ainsi que des effets sur le cortex mesolimbique. A noter que l'amisulpride est connu pour son action à réduire les symptômes négatifs, bien qu'il n'est pas d'affinité marquée pour les récepteurs serotoninergiques (Curran and Perry 2001; Nuss and Tessier 2010). Pour venir appuyer ces résultats, un traitement au sulpride associé à la clozapine révéla une action thérapeutique supérieure à un traitement par clozapine seul et avec des effets indésirables moindre (Wang, Omori et al. 2010).



**Figure 3: Structures chimiques des principaux benzamides**

## Les antipsychotiques de seconde génération

On compte parmi les antipsychotiques de seconde génération cinq classes qui l'est possible de regrouper en 2 grandes catégories :

- (i) Les dibenzodiazépines, des thienobenzodiazepine, des dibenzothiazépines
- (ii) Les benzisoxaloes, et les diphénylbutylpipéridines

### (i) Les dibenzodiazépines, les thienobenzodiazépines et les dibenzothiazépines

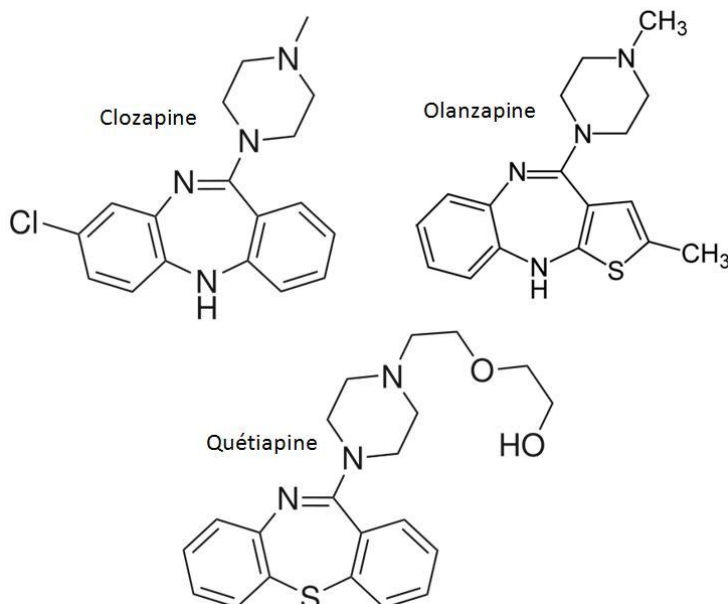
Ces trois classes sont représentées respectivement par la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine. Le tétracycle des dibenzodiazépines et des thienobenzodiazépines procure une forte affinité pour les récepteurs D2 présent dans les structures mesolimbique, nigrostriatales et mesocorticales (Tehan, Lloyd et al. 2001) (Figure 4).

La clozapine appartient à la classe des dibenzondiazépines. La clozapine engendre de faible risque de troubles extra-pyramidaux en raison d'un profil pharmacologique pléiotrope. En effet, la clozapine agit sur les récepteurs D1, D4, 5HT2A, 5HT2C,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2, M1 et H1 (Ashby and Wang 1996; Tehan, Lloyd et al. 2001). De plus son taux d'occupation pour des doses thérapeutiques est compris entre 38 et 63% bien en dessous du seuil des 80% induisant les troubles moteurs. De meilleurs résultats sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie sont obtenues avec un traitement à la clozapine qu'avec les antipsychotiques de première génération (Ravanic, Dejanovic et al. 2009).

L'olanzapine est classée dans la famille des thienobenzodiazépines qui sont aussi efficace pour traiter les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie et induisent de faible risque de troubles extrapyramidaux. Des études en tomographie par émission de positons (TEP) révélèrent que l'olanzapine occupe 43-80% des récepteurs D2 (Buckley 2005). Des études *in vitro* et *in vivo* montrèrent que l'olanzapine possédaient une activité antagoniste pour les

récepteurs 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>2C</sub>,  $\alpha_1$ , H<sub>1</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, and M<sub>1</sub>–M<sub>5</sub> (Roth, Craigo et al. 1994).

La quétiapine appartient à la classe des dibenzothiazépines, elle montre une forte affinité pour bloquer les récepteurs sérotoninergiques et est antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (Mathews and Muzina 2007). Ce médicament présente un faible taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> puisqu'il est de 30 et 41% pour des doses respectives de 450 et 750mg/jour (Serretti, De Ronchi et al. 2004). En raison de sa rapidité de dissociation des récepteurs D<sub>2</sub>, la quétiapine n'induit que de faibles risques de troubles extrapyramidaux (Seeman and Tallerico 1999; Baldwin and Scott 2009).

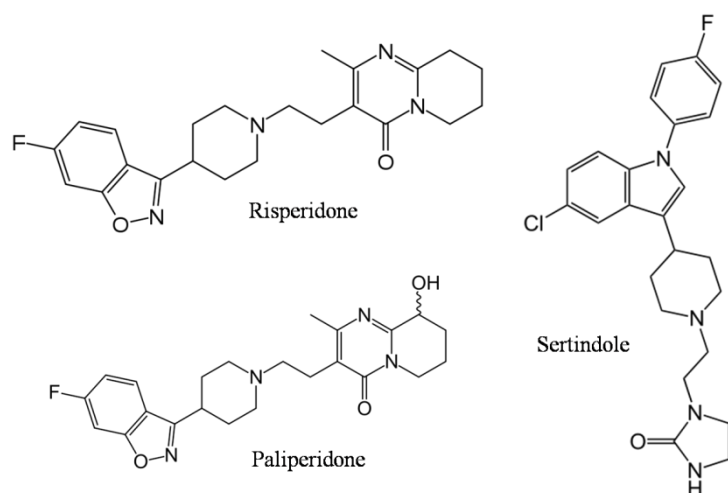


**Figure 4: Structures chimiques des principaux représentants des classes des dibenzodiazépines, des thienobenzodiazépines et des dibenzothiazépines**

(ii) Les benzisoxazoles et les indoles

La classe des benzisoxazoles est représentée par la rispéridone, l'ilopéridone et la palipéridone. La classe des indoles contient quant à elle la ziprasidone et le sertindole (Figure 5). Ces deux classes de médicament sont fortement antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub>. Elles possèdent des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative. En

effet, la plus forte affinité de la rispéridone, de la palipéridone et de le sertindole pour les récepteurs 5HT2A que pour les récepteurs D2 (ratio 5HT2A/D2 > 10) est corrélé à l'efficacité du traitement des symptômes négatifs (Schotte, Janssen et al. 1996). Ces propriétés pharmacologiques ont été montrés dans des études séparées qui prenaient comme référence l'halopéridol (Cohen 1994; He and Richardson 1995).



**Figure 5: Structures chimiques des benzisoxazoles et des indoles**

En résumé, il apparaît que la diversité des structures des différents antipsychotiques est responsable de leurs propriétés neuropharmacologiques. Tandis que toutes les classes d'antipsychotiques sont capables de traiter les symptômes positifs de la schizophrénie, les antipsychotiques de seconde génération sont tout particulièrement les thienobenzodiazépines et les dibenzodiazépines sont plus efficaces pour réduire les symptômes négatifs. L'amélioration de la symptomatologie négative par l'administration de flupentixol, de diphenylbutylpiperidines (antipsychotique de première génération) ou/et de l'amisulpride (antipsychotique de seconde génération) alors que ces molécules ne possèdent aucune affinité pour les récepteurs 5HT2A suggère que le ratio entre l'affinité pour les récepteurs 5HT2A et



celui pour le récepteur D2 (ratio 5HT2A/D2) n'est pas l'unique indicateur pour expliquer l'efficacité du traitement des symptômes négatifs et que d'autres mécanismes sont impliqués dans leurs traitements (Bressan, Erlandsson et al. 2003). Cependant, il a souvent été reporté que le blocage des récepteurs 5HT2A pouvait contribuer à l'efficacité de l'antipsychotique et réduire les troubles extrapyramidaux, le rôle joué par les antipsychotiques lors du blocage des récepteurs 5HT2A reste à éclaircir.

## **1.5.Mode d'action des antipsychotiques**

### **1.5.1. Le système dopaminergique**

Dès 1963, les travaux de Carlsson et Lindqvist puis ceux de Seeman 13 ans plus tard, ont permis de mettre en évidence les propriétés antagonistes de la chlorpromazine sur les récepteurs dopaminergiques et en particulier le lien existant entre l'efficacité du traitement et l'affinité du médicament pour les récepteurs dopaminergiques de type D2 (Carlsson and Lindqvist 1963; Seeman, Lee et al. 1976). Depuis lors, le système dopaminergique reste au cœur de la physiopathologie de la schizophrénie, même si l'hétérogénéité spatiale de son atteinte rend difficile sa modulation pharmacologique puisque les patients schizophrènes présente une hyperactivité des récepteurs dopaminergiques dans les régions mésolimbiques qui serait responsable des symptômes positifs (Serretti, De Ronchi et al. 2004; Abi-Dargham and Laruelle 2005) et une hypoactivité des neurones dopaminergiques du lobe préfrontal qui contribuerait au développement des symptômes négatifs. L'ensemble des antipsychotiques actuels sont capables de moduler la transmission dopaminergique, à travers notamment une action antagoniste sur les récepteurs D2 qui permet de réduire les symptômes positifs. (Pickar 1995; Su, Malhotra et al. 1997; Nikam and Awasthi 2008; Seeman 2010). Les récepteurs D2 jouent un rôle prédominant dans le traitement des symptômes, cependant les autres récepteurs dopaminergiques sont également impliqués dans la schizophrénie, à l'image des récepteurs D1 (Abi-Dargham and Moore 2003); (Goldman-Rakic, Castner et al. 2004), D3 (Micheli and

Heidbreder 2013) et D4 (Sharma, Kramer et al. 1999). Toutefois, le rôle thérapeutique de chacun reste encore à définir.

### **Les récepteurs D2**

Le récepteur D2 est la cible commune de tous les antipsychotiques, l'effet antipsychotique des médicaments qu'il soit de première ou de deuxième génération passe par un blocage de l'action de la dopamine sur le récepteur D2. Cet action passe pour la quasi-totalité des antipsychotiques par un effet antagoniste ou agoniste inverse du récepteur D2, même si cet effet varie entre les antipsychotiques en terme d'affinités, de pourcentage d'occupation, de topographie, de vitesse de dissociation expliquant les profils pharmacodynamiques différents.

L'importance du blocage du récepteur D2 dans l'effet antipsychotique du médicament à été transitoirement remis en question avec l'hypothèse sérotoninergique de l'effet « atypique des antipsychotique » de seconde génération (Meltzer, Matsubara et al. 1989). Le blocage des récepteurs D2 par les antipsychotiques des signes extrapyramidaux, l'hypothèse la plus couramment avancée pour expliquer l'atypie en terme d'effets moteurs a été que les antipsychotiques de seconde génération présentaient une moindre grande affinité pour les récepteurs D2. Au-delà de l'effet moteur, cette hypothèse remettaient en cause la théorie selon laquelle existait une corrélation entre l'antagonisme du récepteur D2 et l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques de première génération. Cependant, il est maintenant admis que les antipsychotiques de seconde génération sont comme ceux de première génération des antagonistes dopaminergiques, en particulier du récepteurs D2.

L'analyse du profil pharmacodynamique des antipsychotiques révèle que la distinction faite entre les antipsychotiques de deuxième génération et ceux de la première concernant l'antagonisme D2 n'est pas aussi prononcé. Des antipsychotiques de seconde génération

comme la rispéridone ou l'olanzapine possèdent des constantes d'affinité pour le récepteur D2 proches de celle de l'halopéridol, alors que d'autres comme la clozapine. Cette hétérogénéité dans les constantes d'affinités pour le récepteur D2 a conduit à explorer d'autres pistes pour expliquer l'atypie des antipsychotiques de seconde génération.

Les modalités de blocage du récepteurs D2, en termes de vitesse d'association/dissociation et de localisation, pourraient distinguer les antipsychotiques de première et de seconde génération. Il a été démontré qu'en cas de compétition avec la dopamine, la clozapine est capable de se dissocier plus rapidement du récepteur D2 que l'halopéridol, expliquant qu'après une prise unique de clozapine, la durée d'occupation du récepteur D2 soit plus brève que pour l'halopéridol. L'amisulpride et la quétiapine sont également capables de se dissocier rapidement du récepteur D2. L'olanzapine et la rispéridone ont une vitesse de dissociation intermédiaire, témoignant d'une hétérogénéité entre les antipsychotiques atypiques. Ces différences dans la vitesse de dissociation pourraient sous-tendre les différences régionales de blocage du récepteur D2. Aux doses thérapeutiques, la clozapine et l'olanzapine occupent à 80% les récepteurs D2 corticaux et seulement à 60% les récepteur D2 sous-corticaux, ce qui pourrait expliquer l'existence d'un effet thérapeutique antipsychotique, avec un moindre risque de développement d'effets extra-pyramidaux. La capacité de dissociation plus rapide et la richesse en dopamine des régions striatales pourraient expliquer ces différences régionales, bien qu'elles aient été mises en évidence *in vitro* en l'absence de dopamine endogène. Ces différences pharmacodynamiques n'expliquent probablement pas tout, tous les antipsychotiques qualifiés d'atypiques n'ayant tous les même caractéristiques pharmacologiques.

L'effet antagoniste D2 des antipsychotiques influe sur quatre voies principales (Figure 6) :

- ✓ La voie mésolimbique
- ✓ La voie mésocorticale
- ✓ La voie nigrostriée
- ✓ La voie tubéro-infundibulaire

La voie mésolimbique ou « circuit récompense / plaisir »

Cette voie relie l'aire tegmentale ventrale (région A10) située dans le tronc cérébral, au noyau accumbens (diencéphale), aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale (appartenant au système limbique). La voie mésolimbique intervient dans la modulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation (Noback, Ruggerio et al. 2005). Un dérèglement de cette voie entraîne des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs (Kapur 2003). Cliniquement, ce phénomène se manifesterait par des hallucinations, des actions ou des pensées inappropriées. Cette hypothèse est renforcée par l'observation des effets des substances dopaminergiques tels que les amphétamines ou la cocaïne qui génèrent des hallucinations ou des délires chez les utilisateurs. Au contraire, les substances antagonistes des récepteurs dopaminergiques et ciblant notamment les récepteurs D2 réduisent ces phénomènes (Seeman, Lee et al. 1976). L'action thérapeutique des antipsychotiques sur cette voie s'effectuerait en s'opposant à l'hyperdopaminergie supposée.

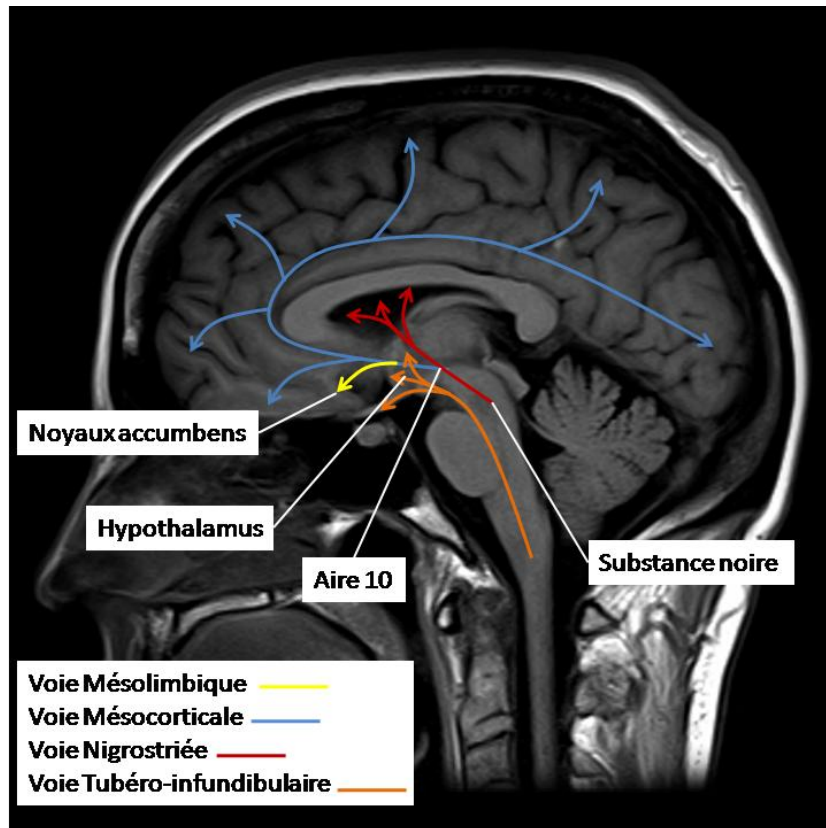


Figure 6: Représentation des principales voies dopaminergiques au niveau central

### La voie mésocorticale

La voie mésocorticale est constituée de fibres provenant de l'aire A10 (aire tegmentale ventrale) se projetant vers les cortex cingulaire, frontal et les régions septohippocampiques. Cette voie accroît les performances du lobe préfrontal (planification et déclenchement des actions volontaires). Chez les patients schizophrènes, une hypoactivité au niveau préfrontal pourrait expliquer les symptômes négatifs. Les antipsychotiques de première génération aggraverait cet hypofonctionnement. Tandis que les antipsychotiques de seconde génération par l'intermédiaire de leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques réduirait l'effet antagoniste du médicament pour les récepteurs dopaminergiques striataux D2 et ainsi préviendrait l'apparition des symptômes négatifs (Remington, Agid et al. 2011).

### La voie nigrostriée

La voie nigrostriée est composée de fibres partant de la région A9 de la *pars compacta* de la substance noire se projetant en direction du noyau caudé et du putamen. Cette voie est impliquée dans le contrôle des mouvements. Le blocage accru des récepteurs D2 par le principe actif du médicament entraînent les troubles extrapyramidaux. Par ailleurs, un traitement à long terme engendre une dyskinésie tardive en raison d'une hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques (Kapur and Seeman 2001). Les troubles extrapyramidaux apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs striataux D2 dépasse les 80% (Nyberg, Nilsson et al. 1998). Cette prévalence est diminuée lors de traitements par les antipsychotiques de seconde génération leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques stimule la libération de dopamine (Kapur, Zipursky et al. 1999).

### La voie tubéro-infundibulaire

Cette voie est constituée de fibres provenant du noyau arqué se projetant vers l'éminence médiane et la *pars intermedia* de l'hypophyse. L'effet des antipsychotiques sur cette voie se traduit par une diminution de l'effet inhibiteur de la sécrétion de prolactine qui est normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Les traitements peuvent alors entraîner une aménorrhée et une galactorrhée chez la femme et une impuissance chez l'homme.

L'action antagoniste des antipsychotiques envers les récepteurs D2 est peu efficace pour traiter les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie, c'est pour cette raison que de nombreux chercheurs se sont focalisés sur le développement de médicaments ciblant d'autres voies de neurotransmission (Karam, Ballon et al.)

## **Les autres récepteurs dopaminergiques**

Au sein du système dopaminergique, les antipsychotiques peuvent avoir une affinité significative pour d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques.

## **Les récepteurs D1**

Le récepteur D1 semble important dans la physiopathologie des symptômes cognitifs observés dans la schizophrénie. Des travaux utilisant la TEP ont permis de montrer une diminution de l'expression du récepteur D1 dans le cortex pré-frontal de patients schizophrène non traités, baisse d'expression bien corrélée aux symptômes négatifs et cognitifs, en particulier les altérations de la mémoire de travail (Okubo, Suhara et al. 1997; Abi-Dargham, Mawlawi et al. 2002). L'implication du récepteur D1 s'explique également par ses interactions avec le récepteurs D2 : le blocage chronique du récepteur D2 renforce la baisse d'expression du récepteur D1. Paradoxalement, des antagonistes D1 ont été initialement développés sur la base de la constatation que la clozapine exerce un effet antagoniste du récepteur D1, par le biais de son métabolite, la N-desmethylozapine. Cependant, les antagonistes sélectifs du récepteur D1 se sont révélés dépourvus d'effets antipsychotiques voire ont aggravé la symptomatologie de certains patients (Den Boer, van Megen et al. 1995; Karlsson, Smith et al. 1995). Les observations neurobiologiques concernant le récepteur D1 au cours de la schizophrénie ont conduit à reconsidérer son potentiel rôle thérapeutique et à faire l'hypothèse que le maintien d'un niveau suffisant de stimulation du récepteur pourrait améliorer les symptômes cognitifs. De fait, des expériences chez le primate non humain ont conclu à une amélioration de certaines performances cognitives sous l'effet d'agonistes partiels ou entiers du récepteur D1, justifiant le développement clinique de cette approche (Nakako, Murai et al. 2013). Néanmoins, cette stratégie se heurte à la marge thérapeutique étroite, car l'insuffisance

mais aussi l'excès de stimulation du récepteur D1 peut avoir des effets cognitifs délétères. En outre les effets d'un agoniste D1 pourraient s'atténuer à long terme en raison d'une baisse d'expression liée à sa stimulation chronique.

### **Les récepteurs D3**

La mise en évidence d'une augmentation de l'expression du récepteur D3 dans le cerveau de patients schizophrènes non traités, sa diminution chez les patients recevant des antipsychotiques et sa localisation limbique préférentielle a conduit à s'intéresser à ce récepteur comme cible potentielle dans le traitement de la schizophrénie (Gurevich, Bordelon et al. 1997; Gurevich and Joyce 1999). De plus des données expérimentales suggèrent que le blocage du récepteur D3 peut améliorer certains symptômes négatifs ou la mémoire de travail (Nakajima, Gerretsen et al. 2013; Simpson, Winiger et al. 2013). Cependant, en dehors des benzamides substituées, en particulier l'amisulpride, et de l'aripiprazole, les antipsychotiques ont une faible affinité pour le récepteur D3. En outre, même pour les benzamides substituées, il est probable qu'un blocage significatif du récepteur D3 ne survient que pour des concentrations où l'occupation du récepteur D2 est également de l'ordre de 70 à 80 %, rendant difficile la distinction entre les deux effets pharmacologiques. L'observation qu'un agoniste D3 est capable de bloquer les stéréotypies dans un modèle expérimental de psychose induit par l'administration chronique d'antagonistes du récepteur NMDA du glutamate (kétamine, phencyclidine, MK-801) a fait privilégier le développement d'agonistes partiels du récepteur D3 dont certains sont en développement (Sokoloff, Diaz et al. 2006; Sokoloff, Leriche et al. 2013).



## **Les récepteurs D4**

L'hypothèse du potentiel rôle pharmacologique du récepteur D4 repose sur l'observation que la clozapine a une affinité relative plus importante pour le récepteur D4 que pour le récepteur D2 (Van Tol, Bunzow et al. 1991). Cette observation a servi transitoirement d'explication à l'atypie pharmacologique de la clozapine, en raison d'une part de l'expression corticale du récepteur D4 et d'autre part de son absence dans les noyaux gris centraux. Plusieurs éléments ont cependant conduit à remettre en cause cette hypothèse. Premièrement, l'halopéridol a une affinité plus importante pour le récepteur D4 que la clozapine. Deuxièmement, excepté la clozapine, les autres antipsychotiques de deuxième génération n'ont pas un ratio D2/D4 en faveur d'un blocage préférentiel du récepteur D4. Enfin, des antagonistes sélectifs du récepteur D4, n'ont pas montré cliniquement d'effet antipsychotique (Bristow, Kramer et al. 1997; Kramer, Last et al. 1997; Corrigan, Gallen et al. 2004). Si ces résultats plaident contre un intérêt d'un blocage sélectif du récepteur D4, sa modulation associée à d'autres effets pharmacodynamiques pourrait avoir un intérêt clinique. En effet, le récepteur D4 joue un rôle important dans les processus d'impulsivité et de mémoire de travail ; il est exprimé dans l'hippocampe et peut moduler la transmission glutamatergique pré-frontale (Furth, Mastwal et al. 2013). Il a été montré chez le singe que l'antagonisme pour D4 améliore les performances cognitives altérées par un traitement chronique par la phencyclidine (Jentsch, Taylor et al. 1999).

### 1.5.2. Le système sérotoninergique

La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane et est libérée par les neurones au niveau des noyaux du raphé (médian et dorsal). Ces derniers sont composés de neurones dont les fibres se projettent vers les structures limbiques (cortex préfrontal, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et les noyaux amygdaliens). Les fibres issues des noyaux du raphé dorsal représentent la source majoritaire de sérotonine dans le cerveau (Figure 7). Les récepteurs sérotoninergiques sont divisés en 7 grandes classes (5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4, 5HT5, 5HT6 et 5HT7). La plupart de ces récepteurs peuvent être divisés en sous-types tels que 5HT2A, 5HT2B et 5HT2C.

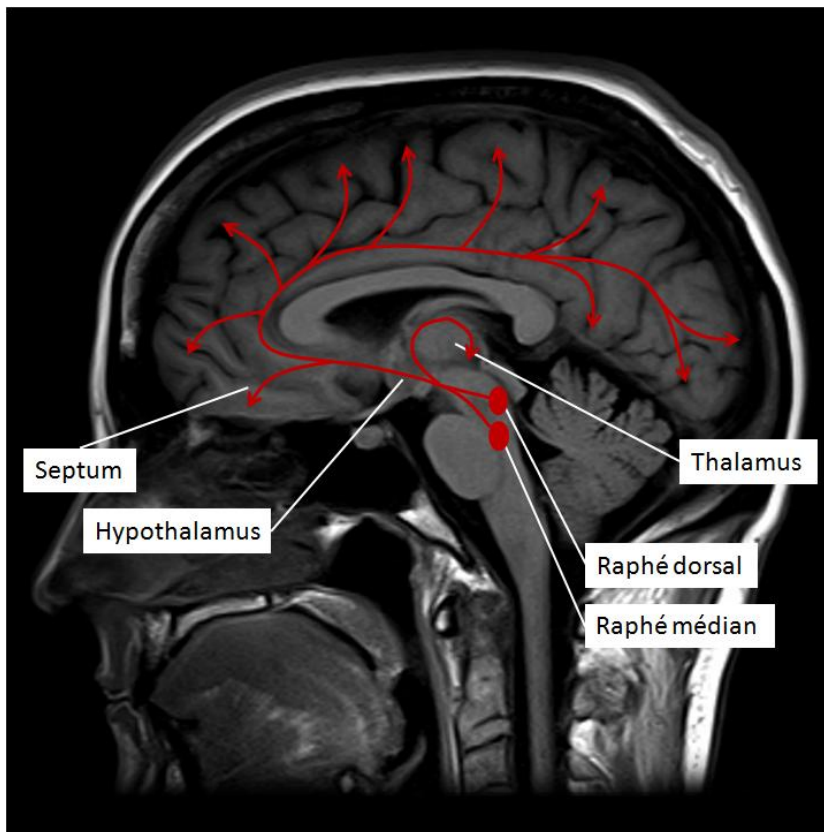


Figure 7: Représentation des principales voies sérotoninergiques au niveau central

## **Les récepteurs 5HT2**

Les récepteurs sérotoninergiques de type 5HT2 sont capables de moduler la transmission dopaminergique. La théorie 5HT2/D2 proposée suggère que les antipsychotiques de deuxième génération auraient une action antagoniste 5HT2 préférentielle (Meltzer, Matsubara et al. 1989; Remington and Kapur 2000). Cependant, cette hypothèse fait encore l'objet d'un débat aujourd'hui. Si la rispéridone et l'olanzapine sont des antagonistes des récepteurs 5HT2, la clozapine et l'amisulpride n'ont eux qu'une faible affinité pour ce récepteur. De plus, l'occupation des récepteurs par la rispéridone et l'olanzapine est maximale à des concentrations plasmatiques auxquelles ces deux produits n'exercent pas encore d'effet thérapeutique, laissant présager une contribution minime de ce mécanisme dans l'effet antipsychotique du médicament (Ebdrup, Rasmussen et al. 2011). Les récepteurs 5HT2C sont fortement exprimés dans l'aire tegmentale ventrale et dans la substance noire où leur stimulation inhibe la libération de dopamine. Ces effets sur les flux de dopamine pourraient influencer les fonctions cognitives et probablement les symptômes négatifs (De Deurwaerdere, Navailles et al. 2004; Meltzer and Huang 2008).

## **Les récepteurs 5HT1A**

Certains antipsychotiques tels que la clozapine et l'aripiprazole sont des agonistes des récepteurs 5HT1A. La stimulation de ces récepteurs induit une libération de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal qui pourrait réduire les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie (Bantick, Deakin et al. 2001). Des agonistes partiels tels que l'aripiprazole et la perospirone améliorent les troubles cognitifs des patients schizophrènes en augmentant la libération de dopamine dans le cortex cérébral. (Hagiwara, Fujita et al. 2008; Nagai, Murai et al. 2009). Les agonistes partiels des récepteurs 5HT1A joueraient un rôle

d'agoniste ou d'antagoniste en fonction de la concentration endogène de sérotonine, de la densité de récepteurs 5HT1A et des régions cérébrales (Newman-Tancredi, Gavaudan et al. 1998).

### **Les récepteurs 5HT6**

Certains indices laissent penser que les récepteurs 5HT6 prennent une part non négligeable dans la physiopathologie de la schizophrénie et dans l'action médicamenteuse. Il est établi que la clozapine, l'olanzapine et la sertindole sont antagonistes des récepteurs 5HT6 (Roth, Craigo et al. 1994; Pitsikas, Zisopoulou et al. 2008). L'administration d'antagonistes des récepteurs 5HT6 chez des modèles physiopathologiques de rongeurs mimant la schizophrénie atténuent les altérations cognitives (Pitsikas, Zisopoulou et al. 2008; Arnt, Bang-Andersen et al. 2010)

### **Les récepteurs 5HT7**

L'amisulpride, l'asenapine, la clozapine, et la rispéridone ont des affinités pour les récepteurs 5HT7 (Roth, Craigo et al. 1994; Meltzer and Huang 2008; Abbas, Hedlund et al. 2009). Des essais précliniques ont montré que des antagonistes des récepteurs 5HT7 tels que la lurasidone ou le SB-269970 possédaient un potentiel effet antipsychotique en inhibant l'hyperactivité engendrée respectivement par la métamphétamine et la kétamine (Galici, Boggs et al. 2008; Ishibashi, Horisawa et al. 2010). Selon ces études le récepteur 5HT7 pourrait être une cible permettant de réduire les symptômes positifs de la schizophrénie.

### 1.5.3. Le système cholinergique

Le système cholinergique a attiré l'attention des chercheurs comme une potentielle cible thérapeutique des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Raedler, Bymaster et al. 2007; Scarr and Dean 2008; Scarr and Dean 2009). En effet, les neurones cholinergiques innervent des structures anatomiques impliquées dans la schizophrénie et participant aux processus qui sont altérés dans cette maladie tels que l'attention, la mémoire de travail et la motivation. Trois noyaux cholinergiques sont particulièrement intéressants, l'un situé dans le noyau basal de Meynert et dans le septum médial (qui innervent respectivement le cortex préfrontal et l'hippocampe), le deuxième dans l'aire tegmentale latérodorsale (qui innerve l'aire tegmentale ventrale) et enfin le troisième est constitué d'interneurones cholinergiques situés dans le noyau accumbens (Figure 8). L'action de l'acétylcholine se fait au travers des récepteurs muscariniques et nicotiniques.

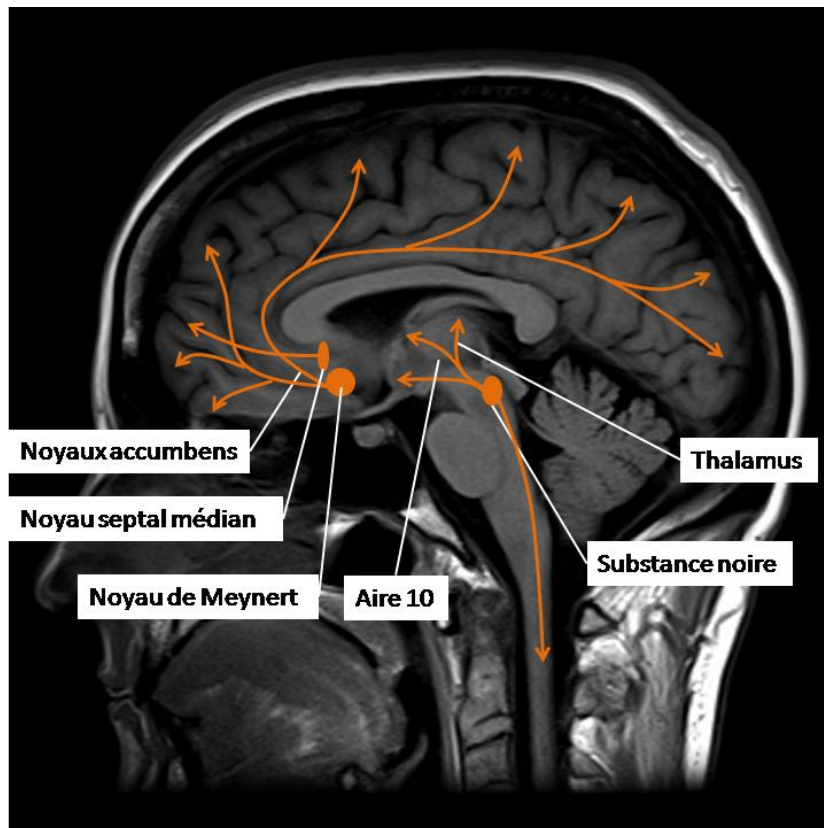


Figure 8: Représentation des principales voies cholinergiques au niveau central

### **Les récepteurs muscariniques**

Les récepteurs muscariniques possèdent une action directe dans les processus cognitifs, mais aussi indirecte au travers des récepteurs dopaminergiques et glutamatergiques. Parmi les cinq types de récepteurs muscariniques, le récepteur M1 semble le plus impliqué dans les troubles cognitifs de la schizophrénie. En effet, une réduction de 75% du nombre de récepteurs de ce type dans les régions dorsoventrales du cortex préfrontal a été observée chez 25% des patients. L'altération de la mémoire de travail observée chez les personnes schizophrènes pourrait être en partie issue de leur déficit en récepteur M1 (Scarr and Dean 2008).

### **Les récepteurs nicotiniques**

Comme les récepteurs muscariniques, les récepteurs nicotiniques exercent également des effets directs mais également indirects par leurs localisations pré-synaptiques sur les autres systèmes de neurotransmissions. L'administration de nicotine chez les patients schizophrènes améliore les fonctions cognitives, expliquant le pourcentage élevé de fumeurs chez les schizophrènes. En effet, 68 % de fumeurs contre 35 % dans la population générale (Vaille et al. 2010). Ce constat a été interprété comme un potentiel mécanisme d'auto-médication afin d'améliorer leurs fonctions cognitives (Mobascher and Winterer 2008).

#### **1.5.4. Le système noradrénergique**

La transmission noradrénergique prend une part importante dans la physiopathologie de la schizophrénie, car à l'image de la dopamine, la noradrénaline est libérée dans le cortex préfrontal. Certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques sont également connus pour contrôler la libération à la fois de la dopamine mais également de la noradrénaline. La

stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergique ( $\alpha_2$ ) par des agonistes tels que la guanfacine ou la clonidine améliore la mémoire de travail (Franowicz and Arnsten 1999). Concernant les antipsychotiques comme l'olanzapine et la clozapine, antagonistes d' $\alpha_2$ , la situation semble plus contrastée (Muller, Clark et al. 2005). Leur action antagoniste pourrait s'effectuer préférentiellement sur les récepteurs pré-synaptiques bloquant ainsi la libération de dopamine dans les régions fronto-corticale.

#### **1.5.5. Le système histaminergique**

Le blocage des récepteurs histaminergiques de type 1 (H1) est également une propriété des antipsychotiques de première génération, qui semble plutôt lié à des effets indésirables qu'à des effets thérapeutiques. Cependant, la découverte du récepteur H3 a ouvert des perspectives dans le traitement de la schizophrénie (Schwartz 2011).

### **1.6. La rispéridone**

#### **1.6.1. La rispéridone à Libération Prolongée (LP)**

La rispéridone LP (Risperdal® Consta®) se présente sous la forme d'une poudre constituée de microsphères contenant la rispéridone qui est mise en solution dans 2ml de solvant juste avant l'injection intramusculaire. Ce conditionnement permet de libérer lentement la rispéridone dans la circulation.

Deux doses du Risperdal® Consta® sont actuellement commercialisées 25 et 50mg. Le principal avantage des médicaments LP est de prévenir la non-observance des patients. Celle-ci peut être dû à un refus volontaire du patient de prendre ses médicaments, cependant beaucoup de cas sont involontaires (simple oubli ou déficiences cognitives). La simplification de la prescription du médicament grâce à l'utilisation d'antipsychotiques LP représente un outil important à cet égard. Toutefois, l'inconvénient majeur de ce type de médicament

provient de sa lente libération dans la circulation qui retarde son efficacité maximum à quelques semaines après son injection. Ce type de mécanisme est donc inadapté lorsqu'un effet instantané est recherché.

### **1.6.2. Affinités**

Au cours de notre étude, nous avons utilisé la rispéridone à libération prolongé (LP) (RISPERDAL® CONSTA®, Janssen). Le choix du forme retard offre un confort pour l'expérimentateur et réduit le stress des animaux, car elle permet d'injecter le médicament de manière hebdomadaire par rapport à une administration quotidienne avec les formes « classiques ». Cet antipsychotique appartient à la classe des benzisoxazoles au même titre que le sertindole et la paliperidone (Figure 5). Cette classe de médicament est fortement antagoniste des récepteurs D2. Elle possède des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative de part sa forte affinité pour les récepteurs 5HT2A par rapport aux récepteurs D2 (ratio 5HT2A / D2 > 10). Cette forte affinité est corrélée à l'efficacité du traitement des symptômes négatifs (Schotte, Janssen et al. 1996). Outre sa forte affinité pour les récepteurs D2 et 5HT2A, la rispéridone possède également une forte affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et H1. Tandis qu'elle est moindre pour les récepteurs 5HT1C, 5HT1D et 5HT1A, et faible pour les récepteurs dopaminergiques D1. La rispéridone est décrite pour n'avoir aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques et muscariniques (Janssen-Cilag 2005.).



### **1.6.3. Pharmacocinétique de la rispéridone LP**

La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6) en 9-hydroxy-rispéridone dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation.

Après une administration unique en intra-musculaire de la rispéridone LP chez le patient, la libération de la rispéridone au niveau plasmatique se déroule en trois phases. La première correspond à une faible libération du principe actif (< 1% de la dose), la seconde à une période de latence de 3 semaines puis la troisième phase correspond à la phase de libération principale. Cette dernière débute à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine après injection, perdure pendant 4 à 6 semaines et se termine à la 7<sup>ème</sup> semaine. Lors du traitement par la rispéridone LP un antipsychotique doit donc être donnée pendant les 3 à 4 premières semaines du traitement.

A la vue du profil de libération, une injection intra-musculaire toutes les 2 semaines aboutissent au maintien prolongé de concentrations thérapeutiques plasmatiques. Les concentrations plasmatiques sont stables pendant 4 à 6 semaines après la dernière injection de rispéridone LP. La phase d'élimination se termine 7 à 8 semaines environ après la dernière injection. L'absorption de la rispéridone est complète après administration de rispéridone LP.

La rispéridone se distribue rapidement dans tout l'organisme et son volume de distribution est de 1-2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90% pour la rispéridone, et de 77% pour la 9-hydroxy-rispéridone. Les clairances de la fraction active et de la rispéridone sont respectivement de 5,0 et de 13,7 L/h chez les métaboliseurs rapides, et de 3,2 et 3,3 L/h chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Après des injections intra-musculaires répétées de 25 mg et de 50 mg de rispéridone LP toutes les 2 semaines, les concentrations médianes de la fraction active à la vallée et au pic fluctuent entre 9,9 et 19,2 ng/ml et 17,9 et 45,5 ng/ml, respectivement. La pharmacocinétique de la rispéridone est linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 25 et 50 mg injectées toutes les 2 semaines. Aucune accumulation de rispéridone n'a été observée au cours d'une administration prolongée (12 mois) chez des patients recevant des injections de 25-50 mg toutes les 2 semaines.

#### Comparaison avec la forme orale

Les mesures de la concentration plasmatique du médicament chez 30 patients 15 jours après la dernière injection ont été comparés à celle de patients ayant reçu, durant la même durée, le médicament sous sa forme orale. Cette étude révèle que la concentration du médicament sous forme LP augmente de manière dose dépendante (38nm/L (deux semaines après 25mg/14jours) à 148nm/L (75mg/14jours)). Le ratio concentration-dose pour la rispéridone sous sa forme orale était quant à elle beaucoup plus variable (Castberg and Spigset 2005). Les variations des taux plasmatiques du médicament sont plus faibles avec la rispéridone LP ce qui améliore la sécurité et la tolérance du médicament pour les patients.

### Etudes d'imagerie

L'imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons) a permis de démontrer la stabilisation dans la circulation sanguine de la concentration du principe actif du médicament (rispéridone+9-hydroxy-rispéridone) dès la quatrième injection et ce jusqu'à 4 à 5 semaines après la dernière injection. Le taux d'occupation des récepteurs D2 évalué deux semaines après la cinquième injection variaient de manière dose dépendante selon les concentrations de médicament utilisées (25, 50 ou 75mg) et étaient compris entre 25 à 83% (Gefvert, Eriksson et al. 2005; Remington, Mamo et al. 2006). Une autre étude de TEP détermina qu'après trois injections mensuelles de rispéridone LP à 50mg, les taux d'occupation étaient compris entre 29 et 82% avec une valeur moyenne à 56% (Uchida, Mamo et al. 2008). A noter que le seuil d'efficacité thérapeutique du médicament est fixé à 60%.

## **2. Troubles métaboliques et antipsychotiques**

### **2.1. Troubles métaboliques dépendant des antipsychotiques**

Dès 1954, soit 4 ans après la mise sur le marché de la chlorpromazine, le Docteur Bettie Hiles constate la prise de poids chez les patients sous antipsychotiques. Elle publie un rapport au sujet de 5 patients sous chlorpromazine qui développèrent une hyperglycémie associée à une glucosurie. Ces symptômes disparaissaient à l'arrêt du traitement (Hiles 1956). La même année, Cooperberg et Eidlow décrivent le cas clinique d'un homme qui développa un diabète, un ictère et une anémie après un an de traitement par chlorpromazine (Cooperberg and Eidlow 1956). Ces deux cas furent suivis par d'autres au cours des années 1950 et 1960 (Amdisen 1964; Korenyi and Lowenstein 1968). Les effets indésirables neurologiques tels que les troubles extrapyramidaux et les dyskinésies tardives étaient les perturbations les plus évidentes, et étaient les sujets les plus discutés dans la communauté scientifique, tandis que les troubles métaboliques induits par la prise de chlorpromazine étaient à peine décrits. Il faudra dix années de plus pour que des études cliniques soient publiées sur la relation entre chlorpromazine et diabète (Schwarz and Munoz 1968) et sur l'augmentation du taux de lipides plasmatiques (Mefferd, Labrosse et al. 1958; Clark, Ray et al. 1967). Au fur et à mesure des prescriptions et des études, il est apparu évident que les troubles métaboliques induits par les antipsychotiques n'étaient pas spécifiques aux anciens médicaments tel que la chlorpromazine. Un problème similaire est de nos jours rencontré avec l'usage des antipsychotiques dits de seconde génération, s'ils présentent de multiples avantages thérapeutiques en comparaison de leurs prédécesseurs, ils ne sont toutefois pas exempts d'effets indésirables (Tableau 5).

**Tableau 5: Principaux effets secondaires des antipsychotiques de seconde génération comparativement à ceux de première génération**

Principaux effets secondaires et leurs risques relatifs	Antipsychotiques de première génération	Clozapine (Leponex®)	Olanzapine (Zyprexa®)	Risipéridone (Risperdal®)	Quétiapine (Seroquel®)	Ziprasidone (Zeldox®)
Agranulocytose	± à +	+	±	±	±	±
Effets anticholinergiques <sup>1</sup>	± à +++	+++	+	±	±	±
Symptômes extrapyramidaux	+++	0	+	++	0	+
Hypotension orthostatique	+ à +++	+++	+	++	++	+
Hyperprolactinémie	++ à +++	0	±	+++	±	±
Allongement de l'intervalle QT	± à ++	±	±	+	±	+
Sédation	+ à +++	+++	++	+	++	+
Convulsions	± à +	++	±	±	±	±
Dyskinésie tardive	+++	0	±	±	±	±
Gain de poids	± à ++	+++	+++	++	++	±
Diabète de type 2	?	++	++	C	C	?

Adapté de Rakel RE et al et Lublin H et al

Légende : 0 = Absence, ± = Risque minimal, + = Risque léger, ++ = Risque modéré, +++ = Risque sévère, ? = Données insuffisantes, C = Résultats contradictoires.

1 : nausées, hypersalivation, bradycardie, myosis (diminution du diamètre de la pupille), crampes abdominales, fasciculation (contraction involontaire de faisceaux musculaires).

Outre la contribution propre de l'antipsychotique dans l'induction des troubles métaboliques, les facteurs propres aux patients peuvent potentiellement influencer l'apparition de ces troubles (Tableau 6). Nous avons déjà abordé ce sujet au début du manuscrit en évoquant le fait que les patients souffrant de troubles psychiatriques sont exposés à des risques élevés de développer un diabète de type 2 ou des maladies cardiovasculaires (Brown, Inskip et al. 2000; Casey 2005; Brown, Kim et al. 2010). Les perturbations métaboliques observées sont donc le reflet des effets combinés du traitement par antipsychotiques et des risques intrinsèques aux patients (condition de vie, maladie, facteurs génétique).

**Tableau 6: Principaux effets métaboliques liés à la prise d'antipsychotique**

Principaux effets métaboliques	Antipsychotiques de première génération	Clozapine (Leponex®)	Olanzapine (Zyprexa®)	Risperidone (Risperdal®)	Quétiapine (Seroquel®)	Ziprasidone (Zeldox®)
Gain de poids	± à ++	+++	+++	++	++	±
Diabète de type 2	?	++	++	C	C	?
Dyslipidémie	?	+	+	C	C	?

Adapté de (Stahl, Mignon et al. 2009) et de (M, Schreurs et al. 2009)

Légende : 0 = Absence, ± = Risque minimal, + = Risque léger, ++ = Risque modéré, +++ = Risque sévère, ? = Données insuffisantes, C = Résultats contradictoires.

La prise de poids est aujourd'hui l'effet indésirable prédominant des antipsychotiques de seconde génération et elle est significativement associée à une diminution de l'observance à la médication (Weiden, Mackell et al. 2004; Lieberman, Stroup et al. 2005). La prise de poids associée aux traitements par les antipsychotiques de seconde génération constitue donc l'une des principales raisons d'abandon du traitement (Olfson, Mechanic et al. 2000) et expose le patient à un risque accru de rechute (Robinson, Woerner et al. 1999; Weiden, Mackell et al. 2004). En dépit des effets indésirables et de leurs contraintes, les patients doivent poursuivre leur traitement, car les conséquences d'une rechute sont généralement plus délétères que les effets indésirables induits par le médicament. Ces conséquences se traduisent généralement par une détérioration clinique importante obligeant une hospitalisation. Un arrêt complet du traitement chez un patient en rémission se traduit dans plus de 75% des cas par une rechute dans les 12 à 18 mois suivant cet arrêt (Kane 1996). Aux problèmes de la prise de poids viennent se greffer des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique (Lieberman, Stroup et al. 2005; Correll, Manu et al. 2009; De Hert, Dekker et al. 2009; Maayan and Vakhrusheva 2010).

Bien que les troubles métaboliques soient largement décrits, les mécanismes de leur induction restent à éclaircir. Les données de la littérature tendent cependant à s'accorder sur le fait que

la surcharge pondérale et notamment la présence d'un dépôt de graisse excessif au niveau viscéral est associée à des troubles métaboliques dont les caractéristiques définissent le concept du syndrome métabolique (Despres 2006; Despres and Lemieux 2006; Rasouli, Molavi et al. 2007).

## **2.2.La prise de poids**

La détermination d'une surcharge pondérale est basée sur des mesures anthropométriques, le plus souvent l'IMC (Indice de Masse Corporelle), selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) un IMC compris entre 18,5 et 25kg/m<sup>2</sup> correspond à une corpulence normale, entre 25-30kg/m<sup>2</sup> à une surcharge pondérale, inférieur à 18,5 à une maigreur et supérieure à 30 à l'obésité. La proportion d'individus obèses est deux fois plus élevée en milieu psychiatrique que dans la population générale (Bernard, Lancon et al. 1996).

La régulation de l'énergie corporelle (équilibre énergétique) est un phénomène extrêmement complexe qui met à contribution plusieurs structures du système nerveux central, dont l'hypothalamus. Les structures hypothalamiques intègrent différents signaux périphériques (signaux afférents) afin de déterminer à court, moyen et long terme les besoins corporels en énergie puis émettent une réponse (signaux efférents) comportementale ou physiologique appropriée (Rosenbaum, Leibel et al. 1997; Schwartz, Baskin et al. 1999; Schwartz, Woods et al. 2000; Schwartz, Woods et al. 2003). Les antipsychotiques de seconde génération modulent ces différentes voies hypothalamiques contribuant ainsi à une prise de poids chez le patient. (Baptista, Kin et al. 2002; Zimmermann, Kraus et al. 2003; Baptista, Zarate et al. 2004; Correll, Lencz et al. 2010).

Les données scientifiques ne se prononcent pas sur l'influence des antipsychotiques sur la balance énergétique, à savoir s'ils augmentent la prise énergétique (augmentation de la prise alimentaire) ou diminuent la dépense énergétique (baisse du métabolisme, diminution des activités motrices). L'homéostasie énergétique est complexe, de multiples voies de

signalisation sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, de la satiété, de la dépense énergétique et par voie de conséquence de la prise de poids. Si on ajoute à ces mécanismes l'interaction médicamenteuse du traitement et les troubles du comportement (agitation, apathie, anhédonie...) des patients, la compréhension de la régulation énergétique des patients sous antipsychotiques devient très difficile. De plus, au regard des données de la littérature, les écarts-types concernant la prise de poids des patients sont très variables y compris pour des patients recevant un même traitement à posologie identique (Correll, Manu et al. 2009). Une étude révélait que les patients sous rispéridone grossissent en moyenne de 5,3kg en 3 mois au cours des 12 semaines de traitements. Cependant, si l'on observe de près ces résultats, les écarts entre patients sont considérables puisque certains perdent du poids tandis que d'autres grossissent de plus de 20% par rapport à leur poids initial. Cette hétérogénéité est également retrouvée avec les traitements par aripiprazole, par olanzapine ou bien par quétiapine. La variation interindividuelle provient des différents patrimoines génétiques et environnementaux des patients. En fonction de ces deux paramètres, les processus anaboliques (orexigénique) ou catabolique (anorexigénique) sont plus ou moins privilégiés entraînant des réponses différentes pour un traitement identique (Correll, Manu et al. 2009; De Kloet and Woods 2010).

La forte affinité (antagoniste ou agoniste partiel) pour les récepteurs D2 est la seule caractéristique commune à tous les antipsychotiques, l'efficacité du traitement s'effectuant *via* ces récepteurs. Cependant, les antipsychotiques agissent sur de nombreuses autres classes de récepteurs (sérotoninergique, muscariniques, cholinergiques, histaminergiques ou bien adrénergiques) avec des degrés d'affinités variables pour chacun de ces récepteurs. Ces caractéristiques compliquent la détermination de la contribution de chaque neurotransmetteur dans la survenue des troubles métaboliques (Correll, Lencz et al. 2010).



## **2.3. Les voies de signalisations des antipsychotiques impliquées dans la prise de poids**

### **2.3.1. La voie dopaminergique**

L'antagonisme pour les récepteurs D2 est une caractéristique commune à tous les antipsychotiques, cependant l'implication des voies dopaminergiques dans la prise de poids n'a été que rarement suggérée. Une récente étude clinique rapporte que chez des patients pour la première fois exposée à des antipsychotiques, une hausse de plus de 7% de leur poids était observée après douze mois de traitement chez plus de la moitié des patients traités par halopéridol et chez 63% des patients traités par amisulpride, ces deux antipsychotiques interagissent exclusivement avec les récepteurs D2 et D3 (Kahn, Fleischhacker et al. 2008).

La dopamine est impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (Szczyпка, Rainey et al. 2000). Elle produit une action anorexigène dans les aires latérales hypothalamique et orexigène dans les aires mésolimbiques (Baptista, Kin et al. 2002). Des études précliniques font état d'une relation entre l'activité D2 et le comportement alimentaire. Chez la souris, les agonistes D2 inhibent la prise alimentaire tandis que la rispéridone et d'autres antipsychotiques l'augmentent (Coccurello and Moles 2010). A noter que cette augmentation était accompagnée d'une élévation de la température corporelle et d'une diminution de l'activité motrice (Ejaz, Wu et al. 2009). De plus, la restriction alimentaire chez le rat augmente la quantité de récepteurs D2 (Thanos, Michaelides et al. 2008), tandis que l'obésité chez l'homme a tendance à la diminuer au niveau des noyaux accumbens (Volkow, Wang et al. 2008).

### **2.3.2. La voie sérotoninergique**

Les neurones sérotoninergiques se projettent vers les neurones anorexigéniques présent dans l'hypothalamus, où ils modulent notamment la prise alimentaire sous l'influence de la leptine (Wang and Chehab 2006). Les agonistes des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> inhibent la prise alimentaire, tandis que les antagonistes l'augmente (Hayashi, Suzuki et al. 2005). Les antipsychotiques de seconde génération sont pour la plupart des antagonistes des récepteurs 5HT<sub>2C</sub>. De nombreuses études ont démontré que des rats traités avec des antipsychotiques de seconde génération voyaient leur appétit s'accroître en comparaison des animaux contrôles et que la prise de poids observée chez ces animaux pouvait être supprimée s'ils recevaient une quantité de nourriture identique à celle consommée par les animaux contrôles (Davoodi, Kalinichev et al. 2009). Les deux antipsychotiques de seconde génération associés à la prise de poids la plus élevée, la clozapine et l'olanzapine, sont des agonistes inverses du récepteur 5HT<sub>2C</sub> (agent qui interagit avec le même récepteur qu'un agoniste de ce récepteur mais produit l'effet pharmacologique opposé). Des rats exposées au SB243213, un agoniste inverse des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> voyaient leurs poids augmentés rapidement cependant l'effet du SB243213 s'avérait inférieur à celui produit par l'olanzapine seule. En combinant un antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub> tel que l'halopéridol au SB243213, la prise de poids des animaux était supérieure à celle engendrée par l'olanzapine seule (Kirk, Glazebrook et al. 2009). Ces derniers résultats illustrent bien que les troubles métaboliques présents chez les patients sont probablement dus à l'interaction et la synergie existante entre les différents neurotransmetteurs.

### **2.3.3. La voie histaminergique**

Différentes études impliquent la voie histaminergique dans la prise de poids des patients sous antipsychotiques (Brown, Stevens et al. 2001). De nombreux noyaux sont activés par des récepteurs H1, notamment les noyaux hypothalamiques ventromédial et paraventriculaire qui participent à la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Ces derniers jouent un rôle central dans l'apparition et le développement de l'obésité (Masaki, Chiba et al. 2004). En effet, l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs histaminergiques de type H1 est corrélée avec la prise de poids (Wirshing, Wirshing et al. 1999; Kroeze, Hufeisen et al. 2003). De plus, il est intéressant de noter que les antidépresseurs tricycliques ayant un fort antagonisme histaminergique (amitriptyline, doxépine) induisent une prise de poids marquée chez les patients (Zimmermann, Kraus et al. 2003).

### **2.3.4. La voie adrénergique**

Le système adrénergique prépare l'organisme à une demande rapide en énergie, par exemple lors d'une réaction de fuite ou de combat. Lorsque ce système est sollicité, les voies de la glycolyse (localisées au niveau hépatique et des muscles squelettiques), de la gluconéogenèse (au niveau hépatique) et de la lipolyse (tissus adipeux) sont activées. Ces trois processus augmentent le taux de glucose sanguin. La noradrénaline, qui joue un rôle central dans la prise alimentaire, la stimule en modulant les récepteurs  $\alpha_2$  et 5HT situés au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et l'inhibe par son action sur les récepteurs  $\beta_3$  hypothalamiques (Tardieu, Micallef et al. 2003). A noter qu'il existe aussi des récepteurs adrénergiques de type  $\beta_3$  au niveau des adipocytes et des cellules pancréatiques, or certains antipsychotiques sont antagonistes pour ces récepteurs ce qui perturberaient l'homéostasie du métabolisme (Basile, Masellis et al. 2001). Cependant, la corrélation entre

l'affinité des antipsychotiques pour ce type de récepteur et la prise de poids des patients n'a pas encore été clairement établie.

En conclusion, les antipsychotiques prescrits sont souvent associés à des troubles de l'appétit et des prises de poids notables qui accroissent les risques de développer des maladies cardiovasculaires. Les différentes données de la littérature suggèrent qu'outre le type d'antipsychotique utilisé, ces troubles proviennent de la contribution et de l'interaction de nombreux facteurs tels que le patrimoine génétique du patients, les antécédents du malade, et ses conditions de vie.

#### **2.4. Conséquences d'une surcharge pondérale sur le métabolisme**

Des études récentes montrent que la prévalence du syndrome métabolique, de l'insulino-résistance et du diabète augmente de manière parallèle à celle de l'obésité. Comme nous l'avons vu en début de ce manuscrit, le syndrome métabolique est caractérisé par un panel de facteurs de risques cardiovasculaires comprenant l'obésité abdominale, l'hypertension, une anomalie des profils lipidiques, proinflammatoires et prothrombotiques, ainsi que par une insulino-résistance qui conduit à une intolérance au glucose évoluant vers un diabète de type 2 (Alberti, Zimmet et al. 2005; Grundy, Cleeman et al. 2005). La présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de maladie cardiovasculaires approximativement par deux (Galassi, Reynolds et al. 2006; Gami, Witt et al. 2007). Cependant, son étiologie reste encore un sujet très débattu (Carr, Utzschneider et al. 2004);(Arsenault, Lachance et al. 2007; Fox, Massaro et al. 2007; Tong, Boyko et al. 2007).

Toutes les personnes souffrant d'obésité ne développent pas un syndrome métabolique. Environ 20% des personnes obèses possèdent un profil métabolique et une sensibilité à l'insuline dans les normes (Karelis, Brochu et al. 2004). Seuls 26% des obèses sont insulino-résistants (Ferrannini, Natali et al. 1997). Enfin, uniquement 20% des personnes obèses

possèdent un profil sanguin compatible avec des risques cardiovasculaires (hypertension et intolérance au glucose). Ces observations expliquent pourquoi l'obésité est considérée comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires comparable à l'hypertension artérielle, le tabagisme, et le ratio des cholestérols ((Low Density Lipoprotein / High Density Lipoprotein) (LDL/HDL)). Cependant, pour une quantité de graisse corporelle donnée, le sous-groupe de personnes ayant une quantité de masse grasse viscérale ou intra-abdominale plus importante présentent des risques plus importants de développer une insulino-résistance et/ou des caractéristiques du syndrome métabolique (Despres, Moorjani et al. 1990; Despres and Lemieux 2006; Rasouli, Molavi et al. 2007; Despres, Lemieux et al. 2008; Matsuzawa, Funahashi et al. 2011).

Les adipocytes du tissu adipeux blanc ne sont pas uniquement une réserve de graisse, ils sécrètent de nombreuses cytokines appelées adipokines notamment l'IL-6 (InterLeukine 6), le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), la leptine et l'adiponectine (Kim and Moustaid-Moussa 2000; Ronti, Lupattelli et al. 2006). La fonction des adipocytes dépend de leur taille et de leur localisation. Les adipocytes de la graisse sous-cutanée libèrent plus de leptine (adipokine qui agit sur les structures cérébrales pour maintenir l'équilibre de la balance énergétique) que les adipocytes des graisses viscérales (Gottschling-Zeller, Birgel et al. 1999). Leur taille est positivement corrélée à l'insulino-résistance et la quantité sécrétée d'IL-6 et de TNF $\alpha$ . Les individus souffrants d'obésités sévères avec un profil métabolique sain possèdent des adipocytes de plus petite taille en comparaison des personnes souffrant d'obésité et possédant un profil métabolique pathologique (O'Connell, Lynch et al. 2010). Le mécanisme soulignant ce phénomène demeure mal connu, mais l'hypothèse d'une saturation des adipocytes en lipides a été avancée, puisqu'un adipocyte peut augmenter sa taille pour atteindre un seuil où il est incapable de stocker plus de lipides. Cet état serait à l'origine d'un dépôt d'acides gras

dans des sites ectopiques tels que le pancréas, le foie, le cœur et les muscles squelettiques engendrant une insulino-résistance (Sniderman, Bhopal et al. 2007) (Figure 9).

#### **2.4.1. Adiposité viscérale et syndrome métabolique**

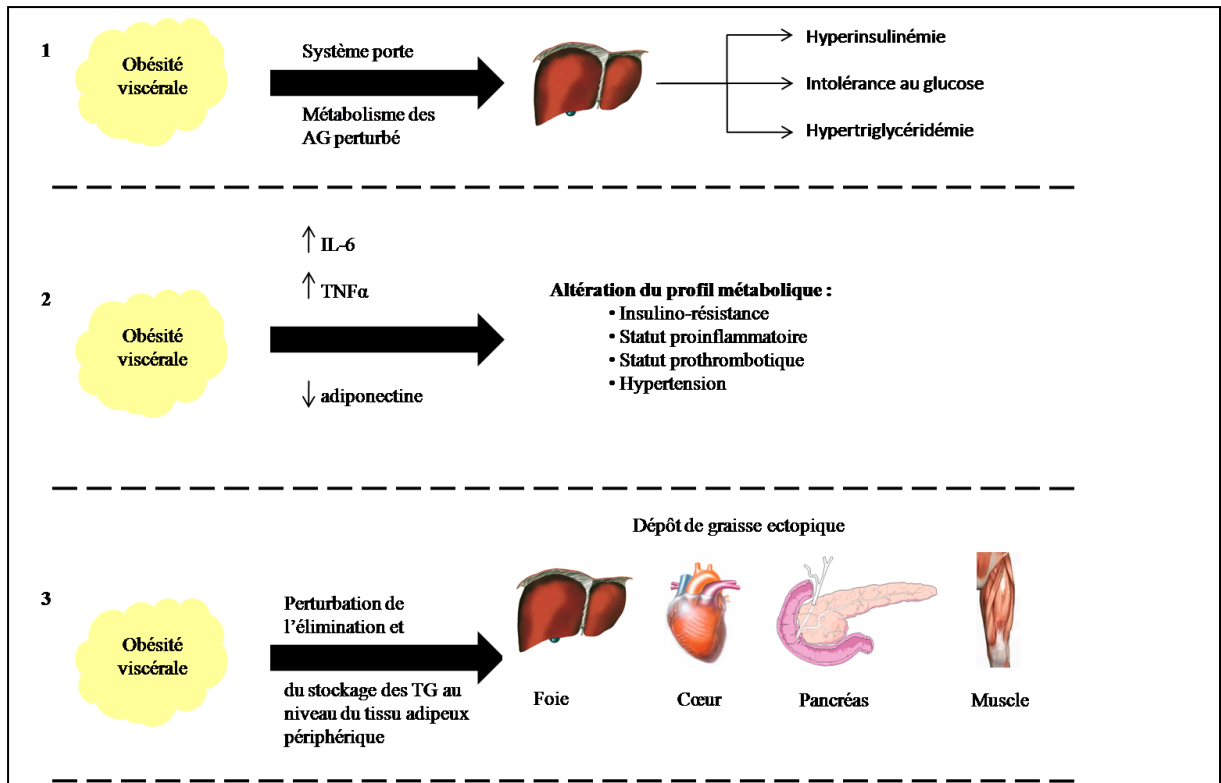
C'est dans les années 1950, que Jean Vague proposa l'hypothèse que l'excès de graisse présent au niveau du tronc représentait un risque métabolique supérieur à celle stockée au niveau des membres (Vague 1956). Les études d'imageries, notamment par IRM et par scanner rayons X ont depuis validé cette hypothèse, en effet, la quantité de tissu adipeux viscéral est corrélée au risque de développer un syndrome métabolique (Bjorntorp 1992; Carr, Utzschneider et al. 2004; Eckel, Grundy et al. 2005; Despres and Lemieux 2006). Pour souligner l'importance de l'obésité viscérale dans le développement du syndrome métabolique, la mesure du tour de taille fait partie des cinq critères retenus par l'IDF (International Diabetes Federation) pour définir la présence de cette pathologie avec l'augmentation du taux de triglycérides, de la concentration basse de HDL, de l'hypertension artérielle et de l'hyperglycémie (Alberti, Zimmet et al. 2005). À ce jour, un tour de taille de 102cm et de 88cm correspondent respectivement pour un homme et une femme à un IMC de 30kg / cm<sup>2</sup> (Lean, Han et al. 1995).

Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer le lien entre adiposité viscérale et syndrome métabolique (Figure 9).

1. La première suggère que les acides gras issus de la lipolyse des graisses viscérales seraient transportés *via* le système porte puis vers le foie, tandis que les acides gras issus de la graisse sous-cutanée emprunteraient le système veineux périphérique. Selon cette hypothèse l'état hyperlipolytique du tissu adipeux viscéral exposerait le foie *via* le système porte à des concentrations élevées d'acides gras, altérant ainsi le

métabolisme hépatique et conduisant à une hyperinsulinémie (réduction de la clairance de l'insuline), une intolérance au glucose (augmentation de la sécrétion de glucose) et à une hypertriglycéridémie (augmentation de la sécrétion des VLDL-apoB (Very Low Density Lipoprotein)-apolipoprotéine B). Ce phénomène dans lequel les acides gras et les triglycérides s'accumulent dans le tissu hépatique est une cause importante de l'infiltration lipidique hépatique et participe au développement de stéatohépatite non-alcoolique (Nielsen, Guo et al. 2004).

2. La seconde hypothèse propose que les cytokines proinflammatoires libérées par le tissu adipeux tel qu'IL-6 et TNF $\alpha$  contribueraient à l'état d'insulino-résistance, proinflammatoire, prothrombotique et hypertendu des personnes souffrant d'obésité viscérale.
3. Enfin la troisième hypothèse suggère que l'excès de graisse viscérale serait un indicateur de l'incapacité de la graisse sous-cutanée de jouer son rôle protecteur à cause de son insuffisance à se développer (lipodystrophie) ou parce qu'elle serait devenue hypertrophiée, non fonctionnelle et insulino-résistante. Avec ce dernier scénario, les personnes sédentaires qui sont dans l'incapacité de stocker leur surplus d'énergie dans le tissu adipeux sous-cutané développeraient une accumulation de graisse dans d'autres organes tels que le foie, le cœur, les muscles squelettiques et le pancréas.



**Figure 9: Hypothèses des mécanismes proposés par lequel l'obésité viscérale pourrait être reliée aux statuts proinflammatoires, athérogènes, thrombotiques et insulino-résistants.**

(1) Les AG issus de la lipolyse des graisses viscérales seraient transportés via le système porte puis vers le foie, ce dernier est exposé à de fortes concentrations d'AG altérant ainsi le métabolisme hépatique et entraînant une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose et une hypertriglycémie. (2) les cytokines libérées par le tissu adipeux tel qu'IL-6 et TNFα contribueraient aux états insulino-résistants, proinflammatoires, prothrombotiques et hypertendus. (3) L'impossibilité de stocker le surplus d'énergie dans le tissu adipeux sous cutané se caractériserait par une accumulation de graisse dans d'autres organes tels que le foie, le cœur, les muscles squelettiques et le pancréas.

**AG** : Acides Gras, **IL-6** : InterLeukine 6, **TNFα**: Tumor Necrosis Factor, **TG** TriGlycérine



#### **2.4.2. La stéatose hépatique**

Le terme de NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) regroupe un ensemble de pathologies hépatiques, la stéatose hépatique, la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, excluant comme causes primaires l'alcool (consommation d'alcool supérieur à 20g/jour) et les hépatites B et C (Angulo and Lindor 2002). C'est l'une des formes les plus importantes des pathologies hépatiques puisqu'elles affectent 10 à 35% de la population dans de nombreux pays (Bellentani and Marino 2009). La NAFLD est particulièrement associée à l'obésité, sa prévalence étant de 57,5% et 74% chez les personnes obèses originaires respectivement d'Italie et du Japon (Nomura, Kashiwagi et al. 1988; Bellentani, Saccoccio et al. 2000). De plus, 75% des individus qui souffrent de diabète de type 2 associé à leur obésité souffrent d'une NAFLD (Silverman, O'Brien et al. 1990; Marchesini, Brizi et al. 1999).

La stéatose hépatique se caractérise par une accumulation excessive de lipides dans le foie, ce dépôt résulte d'un déséquilibre entre le stockage (l'influx) et l'élimination (l'efflux) des lipides hépatiques. Environ 60% des triglycérides dans le foie de patients souffrant de NAFLD proviennent des acides gras circulant, 15% de la nourriture et les 25% restant de la synthèse *de novo* (Donnelly, Smith et al. 2005). Le foie élimine les lipides soit par oxydation soit par sécrétion. Une réduction de l'oxydation hépatique des acides gras peut provenir d'un dysfonctionnement des mitochondries, provoquant une diminution d'acides gras entrant dans les voies oxydatives ou d'une augmentation de la manonylCoA. Cette dernière est l'inhibiteur principal de la CPT1 (Carnitine Palmitoyl Transférase 1), enzyme clé qui transporte les acides gras dans la mitochondrie en vue de leur oxydation (McGarry and Foster 1980). L'efflux d'acides gras du foie peut être diminué à cause d'une perturbation de la synthèse des VLDL ou de son transport par une réduction de la production d'apoB nécessaire à l'intégration des TG aux VLDL (den Boer, Voshol et al. 2004; Adiels, Olofsson et al. 2008). Dans des conditions postprandiales, l'insuline dégrade les apoB et diminue l'efflux des TG du foie

(Ginsberg 2006). Chez les individus obèses souffrant d'une stéatose hépatique associée ou non à une résistance à l'insuline, l'expression des enzymes de la glycolyse et de la lipogenèse comme la GK (GlucoKinase), l'ACC1 (Acétyl-CoA Carboxylase), et la FAS (Fatty Acyl Synthase) ainsi que des facteurs de transcription LXR (Liver X Receptor), SREBP1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein) et ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein) est augmentée (Higuchi, Kato et al. 2008; Kohjima, Higuchi et al. 2008; Mitsuyoshi, Yasui et al. 2009; Pettinelli, Del Pozo et al. 2009). En plus de l'augmentation de la synthèse *de novo* des AG, les quantités en AG apportées par l'alimentation et libérées par la lipolyse du tissu adipeux, majoritairement captées par le foie, sont plus importantes chez les individus obèses (Mittendorfer, Magkos et al. 2009).

En résumé, la stéatose elle-même est généralement réversible, le foie accumule des TG suite à un flux d'acides gras provenant du tissu adipeux en réponse à une période de jeûne. Cette stéatose physiologique est nécessaire pour répondre aux différentes demandes de l'organisme qui sont pour la plupart régulées par le foie (Seitz, Muller et al. 1977; Hashimoto, Cook et al. 2000). La stéatose apparaît donc pathologique lorsque l'apport en AG (captage, synthèse *de novo* ou alimentation) est supérieur à leur utilisation ( $\beta$ -oxydation et sécrétion de VLDL).

## **2.5.Métabolisme gluco-lipidique hépatique**

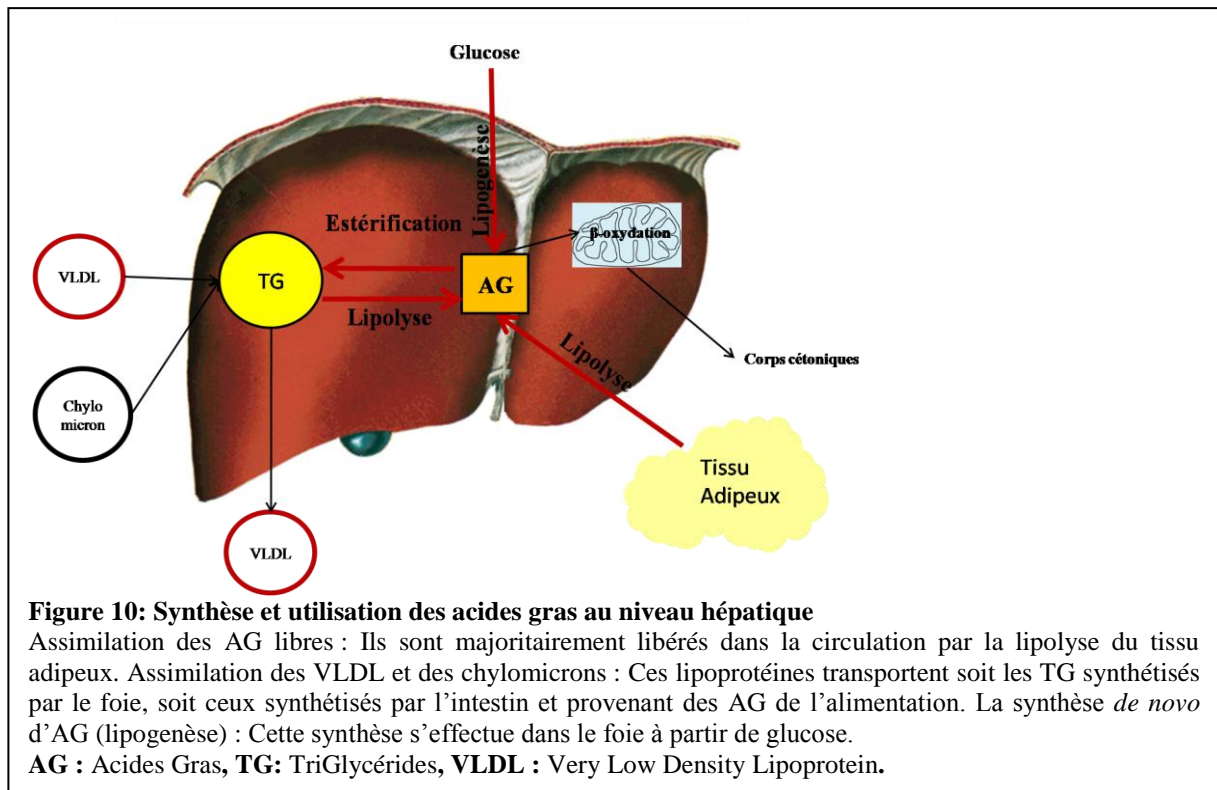
### **2.5.1. Sources des triglycérides hépatiques**

Les TG stockés dans le foie sont issus de différentes origines (Figure 10) :

**De l'assimilation des AG libres.** Ils sont majoritairement libérés dans la circulation par la lipolyse du tissu adipeux et sont transportés dans le sang par l'albumine.

**De l'assimilation des VLDL et des chylomicrons.** Ces lipoprotéines transportent soit les TG synthétisés par le foie, soit les TG synthétisés par l'intestin et provenant des acides gras de l'alimentation.

**De la synthèse *de novo* des AG (lipogenèse).** Cette synthèse s'effectue dans le foie à partir de glucose.



### 2.5.2. Synthèse de novo des acides gras dans le foie: la lipogenèse

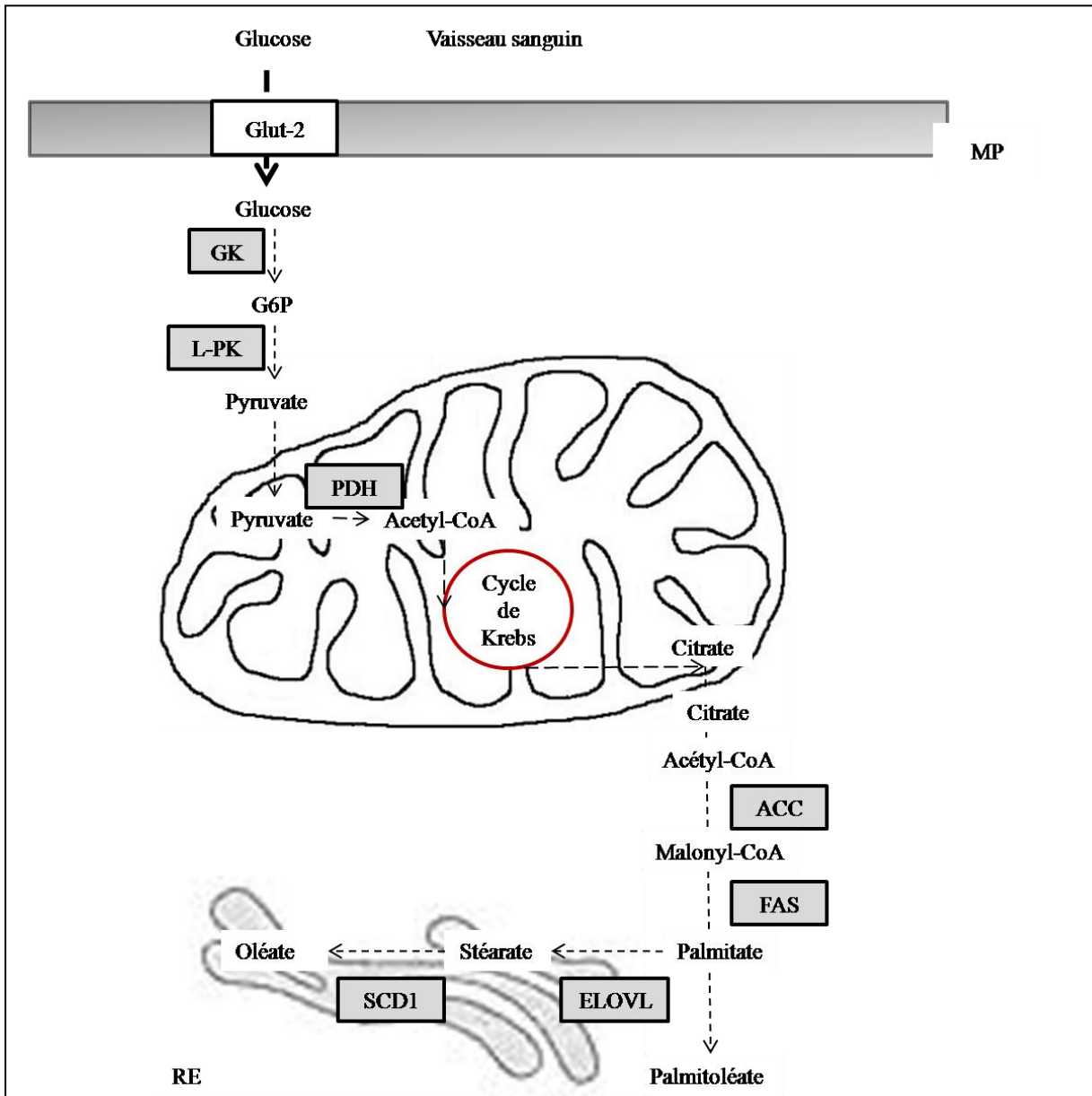
Les acides gras peuvent être néosynthétisés dans le foie à partir du glucose : c'est la lipogenèse. Le glucose entre dans la cellule *via* le récepteur GLUT2 et est phosphorylé par la GK en glucose 6-phosphate (G6P). Le G6P entre alors dans la voie de la glycolyse dont la dernière étape est l'intervention de la Liver-Pyruvate Kinase (L-PK) permettant la synthèse de pyruvate. Au niveau de la mitochondrie, le pyruvate est transformé par la pyruvate deshydrogénase (PDH) en acétyl-CoA. Celui-ci est ensuite converti en citrate *via* le cycle de Krebs pour être transporté vers le cytosol, où il est alors reconverti en acétyl-CoA par l'ATP citrate lyase (Figure 11).

### Acétyl-CoA Carboxylase (ACC)

La première étape de la lipogenèse est dépendante de l'ACC qui catalyse la carboxylation de l'acétyl-CoA pour former du malonyl-CoA. L'ACC joue un rôle important dans cette voie puisque, outre son rôle dans la lipogenèse, elle produit du malonyl-CoA qui inhibe la CPT1 un transporteur mitochondrial des acides gras à chaîne longue intervenant dans la voie de la  $\beta$ -oxydation (Figure 11).

### Fatty Acide Synthase (FAS)

La FAS est une large enzyme homodimérique multifonctionnelle qui synthétise le palmitate (un acide gras saturé à 16 carbones) à partir d'acétyl-CoA et du malonylCoA. L'expression de FAS est régulée par les conditions nutritionnelles. En effet, un régime hyperglucidique entraîne une augmentation de son expression en réponse au glucose et à l'insuline (Koo, Dutcher et al. 2001). A l'inverse, les acides gras polyinsaturés diminuent son expression et induisent la dégradation de ses ARNm (Acide RiboNucléique messenger) (Clarke and Jump 1994; Jump 2004). FAS est aussi régulée par les récepteurs nucléaires PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), notamment PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ .



**Figure 11: Représentation schématique de la lipogenèse hépatique**

La lipogenèse consiste en la synthèse d'AG à partir de glucose. La lipogenèse fait suite à la glycolyse. Le pyruvate issu de la glycolyse est transformé en citrate dans la mitochondrie. Une fois dans le cytosol, le citrate entre dans la voie de la lipogenèse et est converti en AG.

**ACC** : Acetyl CoA Carboxylase, **ACS** : Acyl CoA Synthétase **AG** : Acides Gras, **AMPK** : Adénosine MonoPhosphate Kinase, **C/EBP** : CCAAT/Enhancer Binding Protein, **ELOVL** : Elongase Very Long Chain **FAS** : Fatty Acid Synthase, **G6P** : Glucose 6 Phosphate, **GK** : GlucoKinase, **MP** : Membrane Plasmique, **PDH** Pyruvate DesHydrogénase, **L-PK** : Liver Pyruvate Kinase, **RE** : Réticulum Endoplasmique, **SCD1** : Stéaroyl-CoA Désaturase, **TG** : TriGlycérides.

## Peroxyosome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)

Les PPARs appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires, trois isoformes existent chez les mammifères : PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et PPAR $\beta/\delta$ . Les ligands naturels des PPARs sont les acides gras et les prostaglandines. Les gènes sous le contrôle des récepteurs PPARs codent une variété d'enzymes et de protéines régulant le métabolisme lipidique et chaque PPAR peut potentiellement avoir des effets au niveau hépatique sur l'accumulation de lipides, l'inflammation et la fibrose, soit en modulant directement l'homéostasie des lipides hépatiques et les réponses inflammatoires, soit indirectement par des actions sur les tissus périphériques (Tailleux, Wouters et al. 2012).

### ➤ PPAR $\alpha$

PPAR $\alpha$  est fortement exprimé dans les tissus métaboliquement actifs tels que le foie, les muscles, les intestins et le tissu adipeux brun. Au niveau des hépatocytes, les PPAR $\alpha$  régulent le transport des AG et la  $\beta$ -oxydation pour diminuer le stockage des lipides. Les PPAR $\alpha$  modulent aussi la gluconéogenèse, le métabolisme des amino-acides (Lefebvre, Chinetti et al. 2006; Staels, Maes et al. 2008). En plus de réguler le métabolisme, les PPAR $\alpha$  contrôlent la réponse inflammatoire dans le foie et dans d'autres tissus, ils inhibent directement les gènes relatifs à l'inflammation induite par NFkappaB (Tailleux, Wouters et al. 2012).

### ➤ PPAR $\gamma$

PPAR $\gamma$  est fortement exprimé dans les tissus adipeux où il contrôle la différenciation des adipocytes. Son activation joue un rôle majeur dans l'augmentation de l'insulino-sensibilité et l'assimilation des acides gras par les adipocytes. Ces processus diminuent nettement l'influx d'acides gras vers le foie (Fievet and Staels 2009; Lalloyer and Staels 2010; Tailleux, Wouters et al. 2012).

➤ PPAR  $\beta/\delta$

Le rôle des PPAR  $\beta/\delta$  reste encore mal connu, cependant quelques indications suggèrent leur implication dans la régulation des métabolismes intestinaux, hépatiques et cardiaques. Son activation augmente le transport et l'oxydation des AG, améliore l'homéostasie du glucose par une amélioration de la sensibilisation à l'insuline et une inhibition de la sortie de glucose, atténue la réponse inflammatoire des macrophages et augmente la concentration plasmatique des HDL (Takahashi, Tanaka et al. 2007).

Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP)

Chez les mammifères, trois formes de SREBP ont été décrites : SREBP-1a et SREBP-1c proviennent d'un même gène, tandis que SREBP-2 est issu d'un gène différent. Ce dernier est exprimé de façon ubiquitaire et stimule, comme le facteur SREBP-1a, la synthèse de cholestérol (Shimano, Horton et al. 1996). Le facteur SREBP-1c est exprimé dans les tissus ayant un métabolisme lipidique actif comme le foie, le tissu adipeux et le muscle, alors que SREBP1a est plutôt exprimé dans les tissus en prolifération comme l'intestin (Ferre and Fougère 2007). Au niveau hépatique, SREBP-1c joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie glucidique et lipidique *via* l'action de l'insuline en se fixant sur les promoteurs des gènes de la GK et des acteurs de la lipogénèse (Bennett, Lopez et al. 1995; Magana and Osborne 1996; Kim, Kim et al. 2004). De plus, il est important de noter que le métabolisme glucidique *via* la GK et SREBP-1c exerce un effet synergique sur l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogénèse, en d'autres termes, la présence de GK est requise pour obtenir l'effet synergique de SREBP-1c sur l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogénèse (Dentin, Pegorier et al. 2004; Bechmann, Hannivoort et al. 2012) (Figure 12).

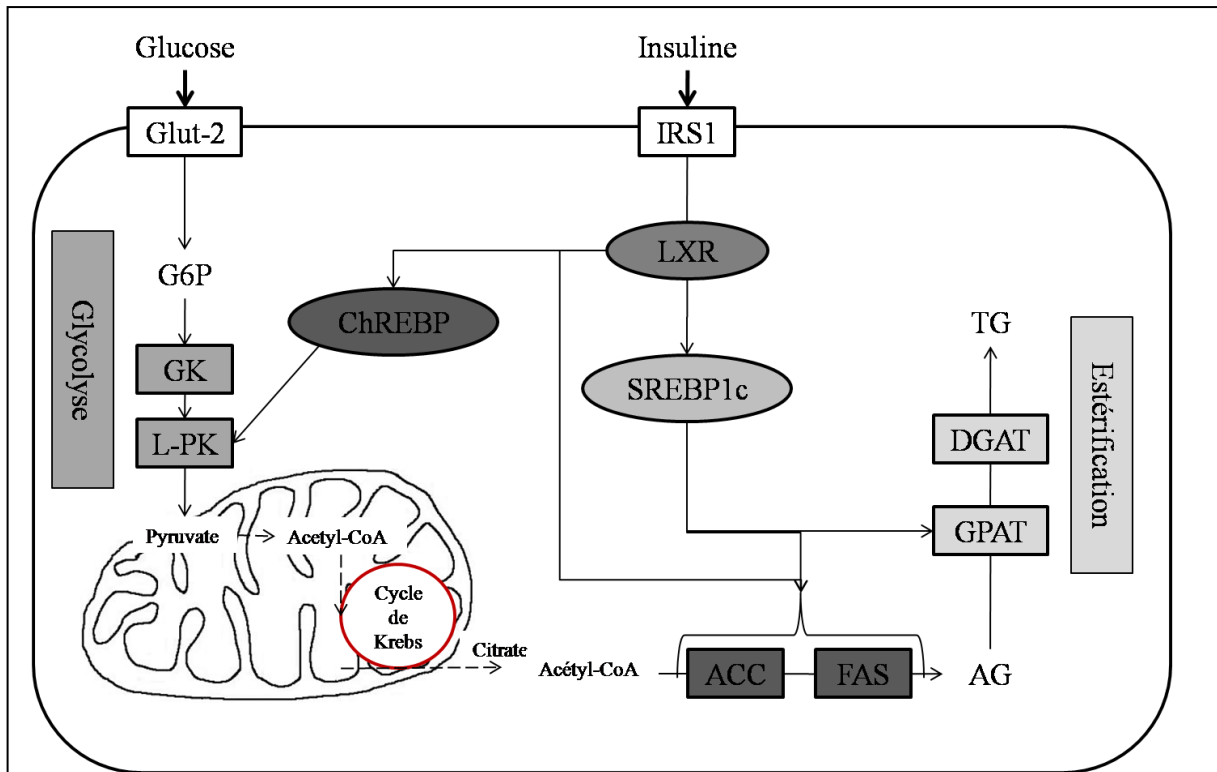
### Liver X Receptor (LXR)

LXR est un facteur de transcription qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Il existe deux isoformes de LXR, LXR $\alpha$  et LXR $\beta$ . L'isoforme LXR $\beta$  est ubiquitaire. LXR $\alpha$  est l'isoforme majoritaire dans le foie, le tissu adipeux, l'intestin, le rein et les macrophages. L'activité du facteur LXR est contrôlée par les oxystérols qui sont des métabolites du cholestérol (Janowski, Willy et al. 1996). Les facteurs de transcription LXR (LXR $\alpha$  et LXR $\beta$ ) jouent un rôle important dans le métabolisme lipidique hépatique et dans la régulation de l'homéostasie du cholestérol. En cas d'accumulation du cholestérol, le facteur de transcription LXR, activé par les oxystérols, induit le catabolisme le cholestérol (Figure 12).

### Carbohydrate Response Element Binding Protein (ChREBP)

Le facteur de transcription ChREBP est exprimé majoritairement dans le foie, les tissus adipeux blanc et brun et de façon plus modérée dans l'intestin, le muscle squelettique, le rein, les îlots de Langerhans du pancréas et dans certaines régions du cerveau (Iizuka, Bruick et al. 2004). La protéine ChREBP est connue pour induire l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme lipidique dans le foie en présence d'une forte concentration de glucose (Yamashita, Takenoshita et al. 2001). ChREBP se fixe directement aux promoteurs des gènes codant pour les enzymes L-PK, ACC-1 et FAS (Ishii, Iizuka et al. 2004) (Figure 12).





**Figure 12: Régulation transcriptionnelle du métabolisme glucido-lipidique par l'insuline et le glucose**

Les facteurs de transcriptions ChREBP et LXR/SREBP1c, qui médient respectivement les effets du glucose et de l'insuline, agissent seuls ou en synergie sur la transcription des gènes de la glycolyse, de la lipogénèse et de l'estérification des TG.

**AG** : Acides Gras, **ACC** : Acétyl-CoA Carboxylase, **ChREBP** : Carbohydrate Response Element Binding Protein, **DGAT** : Diacylglycérol Acyltransférase, **FAS** : Fatty Acid Synthase, **GK** : Glucokinase, **GPAT** : Glycerol-3P Transferase, **L-PK** : Liver Pyruvate Kinase, **LXR** : Liver X Receptor, **TG** : Triglycérides, **IRS1** : Insulin receptor substrate 1, **SREBP-1c** : Sterol Regulatory Element Binding Protein

### **2.5.3. L'oxydation des acides gras et la céto-genèse**

Au cours du jeûne, les acides gras sont oxydés pour former des corps cétoniques qui serviront de substrats énergétiques. L'oxydation des acides gras se fait dans trois organites intracellulaires : la  $\beta$ -oxydation a lieu au niveau des mitochondries (la plus importante quantitativement) et des peroxysomes, et la  $\omega$ -oxydation a lieu dans le REL (Réticulum Endoplasmique Lisse) (Hardwick 2008).

- **La  $\beta$ -oxydation mitochondriale** concerne l'oxydation des acides gras à chaîne courte, à chaîne moyenne et à chaîne longue qui sont les plus abondants.
- **La  $\beta$ -oxydation peroxysomale** concerne l'oxydation des acides gras à très longue chaîne, et une fois la longueur de celle-ci réduite, l'oxydation se poursuit dans la mitochondrie (Osmundsen, Bremer et al. 1991).
- Enfin, **la  $\omega$ -oxydation** est mineure dans le foie. Elle concerne les acides gras saturés et insaturés, il en résulte des dicarboxylyl-CoA qui sont utilisés dans la voie de la  $\beta$ -oxydation peroxysomale.

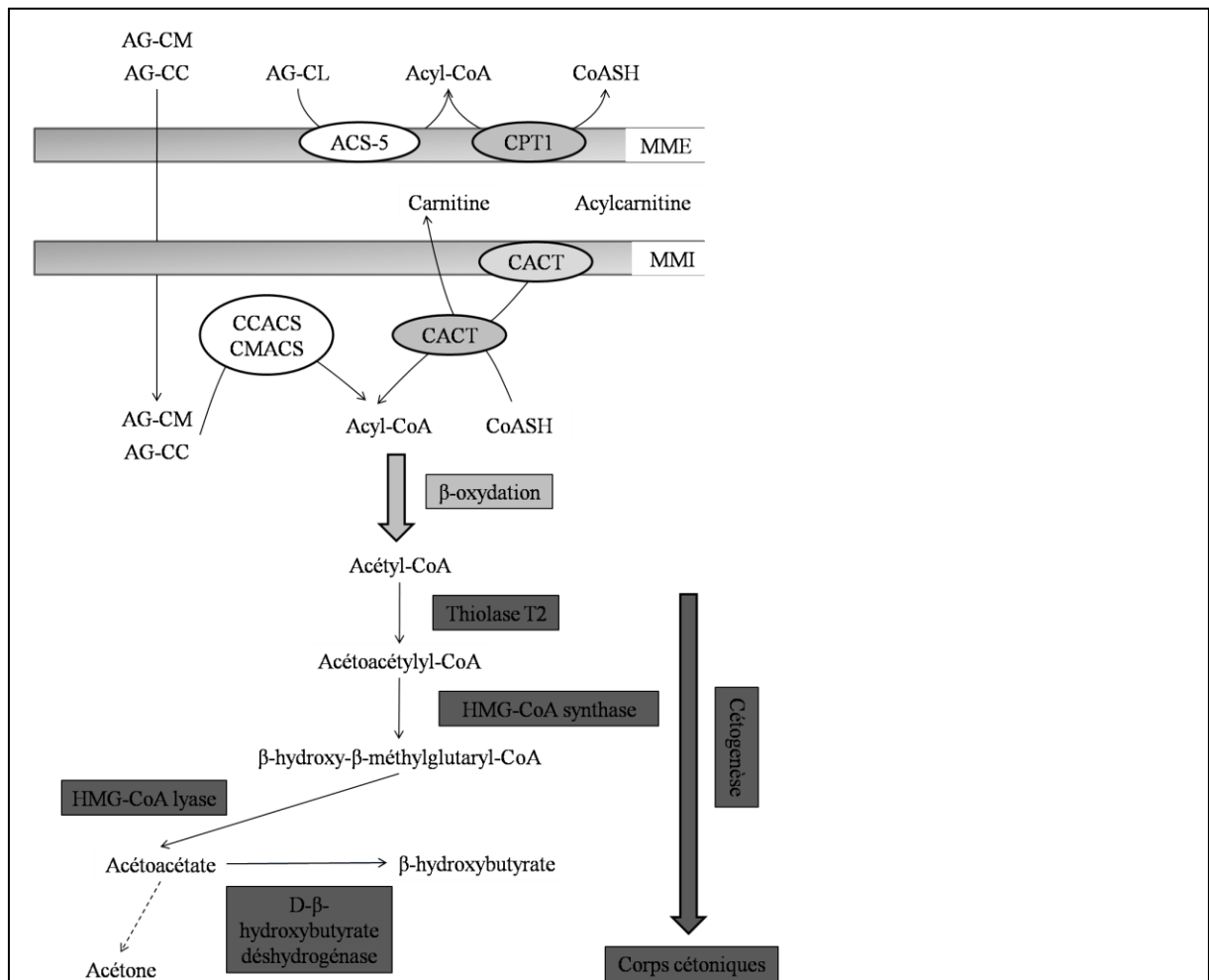
#### **La $\beta$ -oxydation mitochondriale**

La  $\beta$ -oxydation mitochondriale consiste en un raccourcissement progressif des acides gras pour générer des acétyl-CoA qui se condensent et donnent naissance à des corps cétoniques. La  $\beta$ -oxydation est régulée par la CPT1-A, l'isoforme hépatique de la CPT1. L'activité de cet enzyme est inhibée par le malonyl-CoA, produit au cours de la lipogenèse. Son expression est augmentée au cours du jeûne et lors d'un régime hyperlipidique pauvre en glucides. A l'inverse, elle est diminuée en post-prandial ou par un régime hyperglucidique (Thumelin, Esser et al. 1994; Park, Mynatt et al. 1995). De plus, les acides gras à chaîne longue activent la transcription du gène de la CPT1 et stabilisent ses ARNm (Chatelain, Kohl et al. 1996).

Une fois dans la matrice mitochondriale, les acylcarnitines sont hydrolysés par la CPT2 pour reformer des acyl-CoA (Murthy and Pande 1987) (Figure 13).

### La cétogenèse

La cétogenèse a lieu dans la matrice mitochondriale. L'acétyl-CoA est utilisé pour la production de corps cétoniques ( $\beta$ -hydroxybutyrate, acétoacétate et acétone). Cette étape est catalysée par quatre enzymes: l'acétoacétyl-CoA thiolase, l'HMG-CoA synthase 2, l'HMG-CoA lyase et la  $\beta$ -hydroxybutyrate deshydrogénase. L'HMG-CoA synthase 2 est l'enzyme limitante de la cétogenèse et est régulée positivement par le jeûne et négativement en post-prandial en réponse à l'insuline (Fukao, Lopaschuk et al. 2004) (Figure 13).



**Figure 13: La  $\beta$ -oxydation et la cétogénèse**

L'entrée des acides gras dans la mitochondrie se fait grâce à la CPT1. Les acides gras entrent ensuite dans la voie de la  $\beta$ -oxydation et sont hydrolysés en acétyl-CoA. La cétogénèse permet ensuite la synthèse des corps cétoniques qui serviront de substrats énergétiques.

**AG -CC** : Acide Gras à Chaîne Courte, **AC-CL** : Acide Gras à Chaîne Longue, **AG-CM** : Acide Gras à Chaîne Moyenne, **ACS-5** : Acyl CoA Synthetase 5, **CCAS** : ACS des AG à Chaîne Courte, **CMACS** : ACS des AG à Chaîne Moyenne, **CACT** : Carnitine-Acylcarnitine Translocase, **CPT-1** : Carnitine Palmitoyl Transférase 1 **MME** : Membrane Mitochondriale Externe, **MMI** : Membrane Mitochondriale Interne.

### **3. Utilisation des techniques de résonance magnétique dans la mise en évidence des perturbations métaboliques**

Plusieurs méthodes sont disponibles pour déterminer la proportion de tissu adipeux corporelle (Ellis 2000; Mattsson and Thomas 2006) : l'anthropométrie, l'hydrodensitométrie, la plethysmographie, l'analyse d'impédance bioélectrique (BIA) et l'absorption bi-photonique à rayons X (DEXA). Ces techniques citées sont des méthodes indirectes car elles mesurent une résistance ou une densité puis les valeurs sont ensuite converties en pourcentage. L'hydrodensitométrie et plethysmographie n'estiment que la masse grasse totale tandis que la BIA et la DEXA peuvent estimer une proportion régionale et / ou totale de la masse grasse. Quoiqu'il en soit, ces techniques ne peuvent pas distinguer le tissu adipeux sous-cutané du tissu adipeux viscéral ou encore identifier les dépôts de graisses ectopiques.

Depuis quelques années, l'utilisation de la tomодensitométrie (scanner rayons X) et de l'IRM dans la détermination de la masse grasse corporelle a augmenté (Kvist, Sjostrom et al. 1986; Seidell, Bakker et al. 1990; Ross, Goodpaster et al. 2000). A l'inverse des méthodes indirectes, ces deux techniques sont capables de discerner le tissu adipeux viscéral du tissu adipeux sous-cutané. Cependant, seul l'IRM, de par sa sensibilité et sa flexibilité de contraste offre la possibilité de quantifier les graisses ectopiques. De plus, l'IRM n'emploie pas de rayonnement ionisant permettant ainsi des acquisitions répétées lors d'un suivi longitudinal du patient.

L'IRM donne accès à des informations impossibles à détecter par les mesures anthropomorphiques standards telles que l'IMC ou le rapport taille-hanche (Goldstone, Brynes et al. 2002; Machann, Thamer et al. 2005).

Différentes séquences d'IRM ont été proposées pour mesurer aussi bien la quantité de tissu adipeux que les dépôts de graisse ectopiques : (i) l'imagerie en pondération T1 (Ross, Leger et al. 1992; Ross, Shaw et al. 1993) ; (ii) l'imagerie basée sur le décalage chimique entre l'eau

et la graisse (Technique de DIXON) (Dixon 1984; Kim, Taksali et al. 2008) et (iii) les techniques de SRM (Szczepaniak, Babcock et al. 1999).

Afin de mieux comprendre ces méthodes il est nécessaire de rappeler les concepts de bases des techniques de résonance magnétique.

### **3.1. Origine du signal en IRM**

Le signal en IRM provient de la magnétisation des noyaux des atomes placés dans un champ magnétique,  $B_0$ .  $B_0$  est exprimé en Tesla (T), sa valeur dans la pratique clinique est égale à 1,5 ou 3T, en recherche préclinique, elle peut atteindre 17,4T. L'imagerie à partir des noyaux d'hydrogène est la plus commune, cependant les signaux provenant de noyaux tels que le phosphore ou le carbone peuvent être exploités.

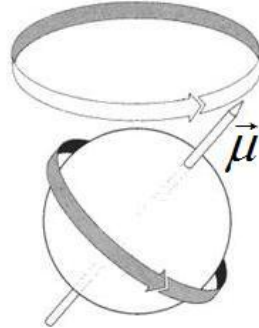
### **3.2. Les propriétés de l'atome**

Les origines de la résonance magnétique proviennent de l'interaction entre un atome et un champ magnétique externe. Les atomes constituent la matière qu'elle soit vivante ou non. Un atome contient trois principaux éléments : les protons qui sont des particules chargées positivement, les neutrons qui sont électriquement neutre et les électrons qui sont chargées négativement. Les protons et les neutrons constituent le noyau de l'atome, tandis que les électrons gravitent autour de celui-ci

Trois critères permettent de caractériser le noyau d'un atome : (i) son numéro atomique ; (ii) sa masse atomique et (iii) son moment magnétique de spin. Ce dernier est un critère essentiel puisqu'il définit la possibilité pour certains noyaux d'interagir avec un champ magnétique.

Le moment magnétique est issu de la rotation d'une particule sur elle-même. En d'autre terme, toute particule (proton, neutron électron) qui tourne induit autour d'elle un champ

magnétique appelé moment magnétique. Ce moment magnétique est représenté par un vecteur d'aimantation  $\vec{\mu}$  (Figure : 14).



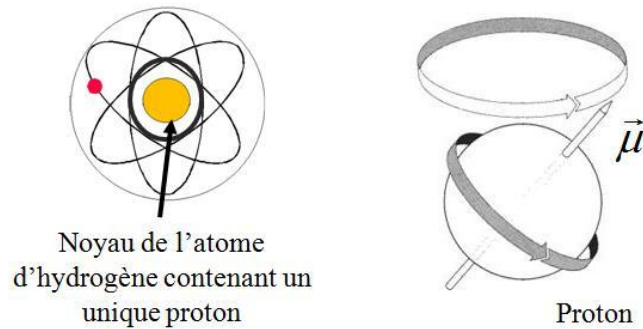
**Figure 14: Représentation schématique d'une particule en rotation**

Toute particule (proton, neutron, électron) qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique appelé moment magnétique. Ce moment magnétique est représenté par un vecteur d'aimantation  $\vec{\mu}$ .

La valeur du **moment magnétique** de spin des atomes est dépendante du noyau considéré, il existe trois valeurs pour le caractériser.

- Une valeur de 0 est attribuée aux noyaux dont la différence entre le nombre de protons et de neutrons est égale à 0. Aucun des noyaux possédant cette valeur ne pourra être utilisé pour de l'imagerie ou pour de la spectroscopie par résonance magnétique.
- Une valeur entière (1, 2, 3...) est attribuée aux noyaux qui possèdent un nombre impair de protons et de neutrons.
- Une valeur « non-entière » est attribuée aux noyaux dont le nombre de protons est pair et le nombre de neutrons est impair et inversement. Cette classe est la plus représentée, on y trouve l'hydrogène ( $^1\text{H}$ ), le fluor ( $^{19}\text{F}$ ), le sodium ( $^{23}\text{Na}$ ) et le phosphore ( $^{31}\text{P}$ ) ces noyaux sont utilisés pour des études de Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM).

La manipulation de ce moment magnétique par l'application d'onde radiofréquence (RF) est à la base de l'imagerie et de la spectroscopie par résonance magnétique. L'énergie de ces ondes RF est transmise aux noyaux, absorbée par ces derniers puis restituée après un certain délai.



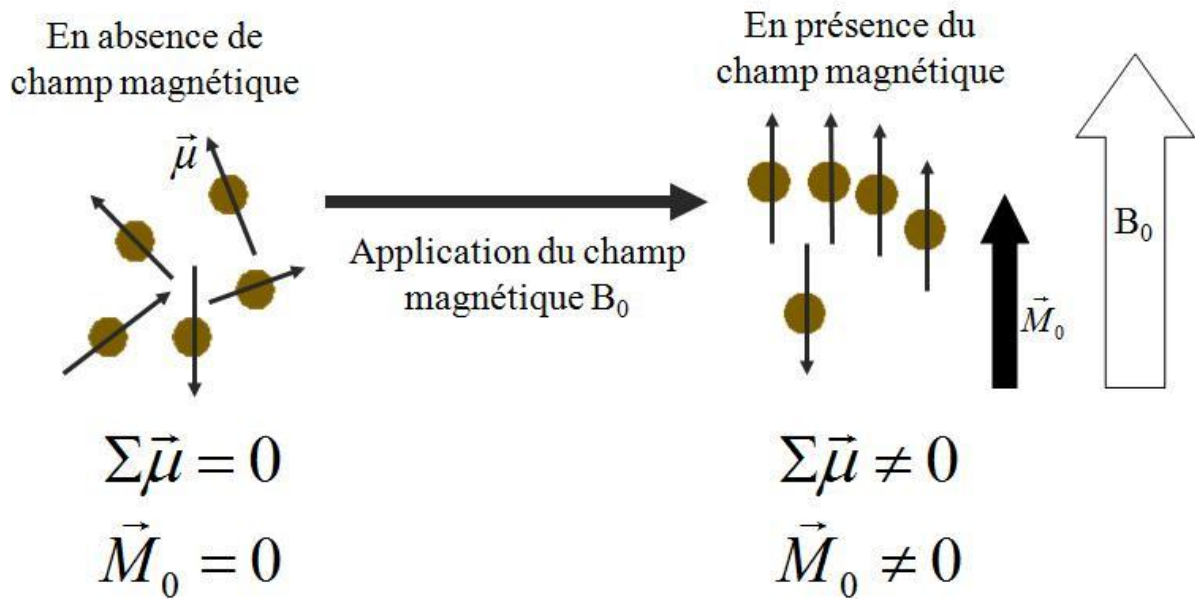
**Figure 15: Schéma d'un atome d'hydrogène et de l'origine de son aimantation**

Le noyau de l'atome d'hydrogène contient un unique proton. Ce dernier tourne sur lui-même et crée ainsi un moment magnétique  $\vec{\mu}$ , c'est ce signal magnétique qui est mesuré en IRM.

Dans le paragraphe suivant pour plus de clarté, l'origine du signal en IRM est décrite en prenant l'atome d'hydrogène comme exemple. Le noyau de l'atome d'hydrogène contient un unique proton. Le proton est une particule chargée positivement. Une particule chargée en mouvement crée un champ magnétique (figure 15).

Dans un échantillon situé à l'extérieur d'un champ magnétique, et si on considère un type de noyau en particulier, les vecteurs d'aimantations  $\vec{\mu}$  de ces derniers sont orientés de manière aléatoire et leur somme est égale à zéro ( $\sum \vec{\mu} = \vec{M}_0 = 0$ ) (Figure 16).

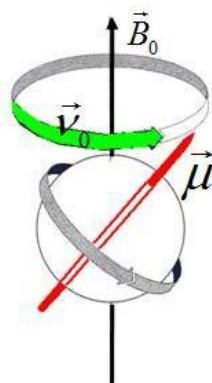




**Figure 16: Orientation préférentielle des spins**

L'application d'un champ magnétique oriente de manière préférentielle les protons contenus dans le tissu.

Cependant, si l'on positionne cet échantillon au sein d'un champ magnétique, les moments magnétiques des noyaux s'orientent selon une direction préférentielle qui est celle du champ magnétique  $B_0$  (Figure 16) et tournent autour de l'axe de rotation parallèle à celui-ci (figure 17). Ce phénomène est appelé la précession et un noyau tournant autour de son axe est appelé spin.



**Figure 17: Représentation schématique d'un noyau d'hydrogène tournant autour de  $\vec{B}_0$**

Les moments magnétiques  $\vec{\mu}$  des noyaux s'orientent préférentiellement selon la direction de  $\vec{B}_0$  et tournent autour de l'axe de rotation parallèle à celui-ci. Ce phénomène est appelé la précession, la fréquence de précession est définie par  $\nu_0$

La fréquence de précession des spins est définie par l'équation de Larmor :

$$\nu_0 = \frac{\gamma \times B_0}{2\pi}$$

Où  $\nu_0$  représente la fréquence de Larmor et s'exprime en Hertz (Hz).

$\gamma$  est une constante spécifique à chaque noyau qui est appelé rapport gyromagnétique, elle s'exprime en  $\text{Hz.T}^{-1}$

$B_0$  est l'intensité du champ magnétique et est exprimé en Tesla (T).

La direction et les mouvements des spins peuvent être représentés dans un repère orthonormé, dont les axes x et y sont perpendiculaires au champ magnétique  $\vec{B}_0$  et où l'axe z lui est parallèle.

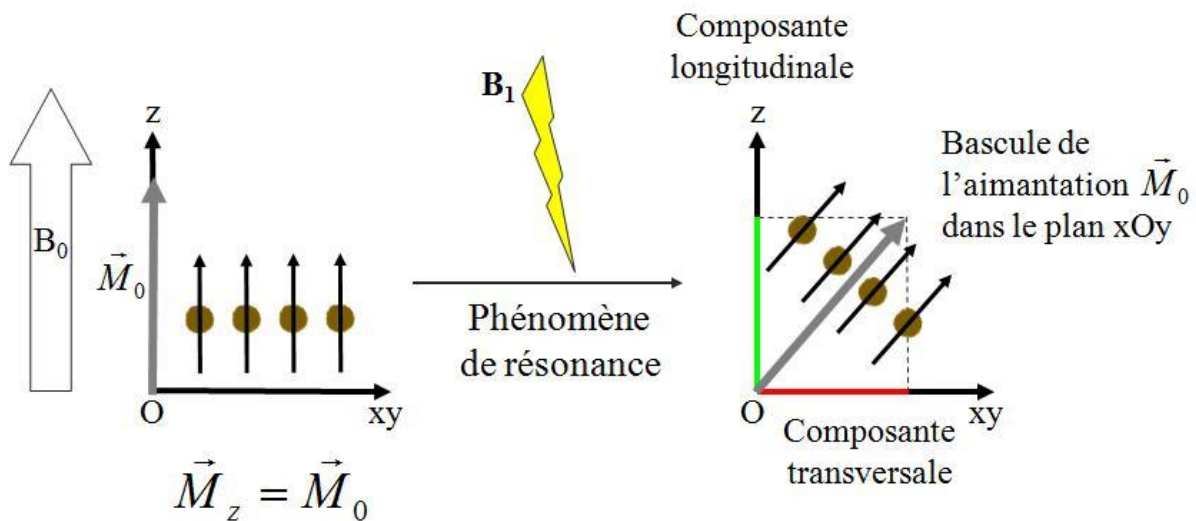
### **3.3. Absorption d'énergie et précession**

Ce paragraphe traite le sujet de la rotation de  $\vec{M}_0$  lors de la précession.  $\vec{M}_0$  est un vecteur « macroscopique » résultant de la somme des vecteurs d'aimantations « microscopiques »  $\vec{\mu}$  issus des noyaux. Il a été choisi d'utiliser un repère non fixe mais tournant à la fréquence de Larmor, de cette manière les composantes vectorielles d'aimantation selon x, y et z apparaissent fixes.

Les données acquises en IRM et en SRM peuvent être simplement décrites comme des phénomènes issus de réponses à des stimulations. En effet, lors de ces acquisitions, l'énergie des RF est transmise à l'échantillon où elle est en partie ou intégralement absorbée par celui-ci, ce dernier va ensuite la resituer dans l'environnement.

Les processus d'émission, d'absorption de l'énergie des ondes RF et la rotation résultante de l'aimantation  $\vec{M}_0$  sont les outils permettant de paramétrer les séquences d'IRM et de SRM.

A l'équilibre, le vecteur d'aimantation  $\vec{M}_0$  est aligné sur  $\vec{B}_0$  selon l'axe z, aucune composante transversale dans le plan xOy n'est présente. En effet, les noyaux s'alignent selon  $\vec{B}_0$  et tournent autour de celui-ci avec un angle donné faisant apparaître une composante longitudinale  $\vec{M}_z$  (à l'équilibre  $\vec{M}_z = \vec{M}_0$ ) (Figure 18). Il n'est pas possible de mesurer directement la composante  $\vec{M}_0$  car elle est négligeable en comparaison de  $\vec{B}_0$ . Pour pouvoir la mesurer il est nécessaire de faire basculer l'aimantation  $\vec{M}_0$  dans le plan xOy (Figure 18), c'est le rôle des ondes RF (champ magnétique tournant  $B_1$ )



**Figure 18: Rôle des ondes RF**

Une impulsion RF est émise pour perturber l'état d'équilibre induit par  $B_0$  et permettre le recueil du signal émit par l'échantillon.

### Le phénomène de résonance magnétique nucléaire

Le champ magnétique  $B_1$  est appliqué dans dans le plan xOy selon Ox. Il est créé par le passage d'un courant oscillant (alternatif) dans une bobine appelé antenne émettrice. Pour que le transfert d'énergie apporté par  $B_1$  soit optimal, il faut que le phénomène de résonance soit respecté. Le phénomène de résonance est atteint lorsque la fréquence des ondes RF correspond à celle du champ magnétique  $B_0$  soit lorsque :

$$\nu_0 = \frac{\gamma \times B_0}{2\pi} = \nu_r$$

Où  $\nu_r$  correspond à la fréquence en Hz de l'onde RF

Les spins de « basse énergie » recevant cette énergie (absorption de l'onde RF), passent alors à un état excité et transitent vers un état de « haute énergie ».

### Rôle des impulsions RF

Au cours des acquisitions (IRM et SRM), les ondes RF perturbent l'état d'équilibre de l'aimantation  $\vec{M}_0$  et provoque sa rotation selon un axe perpendiculaire à  $B_0$  et  $B_1$  (Figure 18). L'impulsion RF est émise durant quelques millisecondes, le temps nécessaire pour perturber l'état d'équilibre des spins.

Pour perturber cet état d'équilibre afin de faire basculer l'aimantation  $\vec{M}_0$  dans le plan xOy, l'onde RF émise doit fournir une quantité d'énergie exactement égale à  $\Delta E$ .

$$\Delta E = h\nu_0 = h \times \left( \frac{\gamma B_0}{2\pi} \right)$$

Où h correspond à la constante de Planck équivalent à  $6,626 \times 10^{-34} \text{ J.s}^{-1}$

L'énergie E de l'onde RF est directement proportionnelle à sa fréquence

$$E = h\nu_r$$

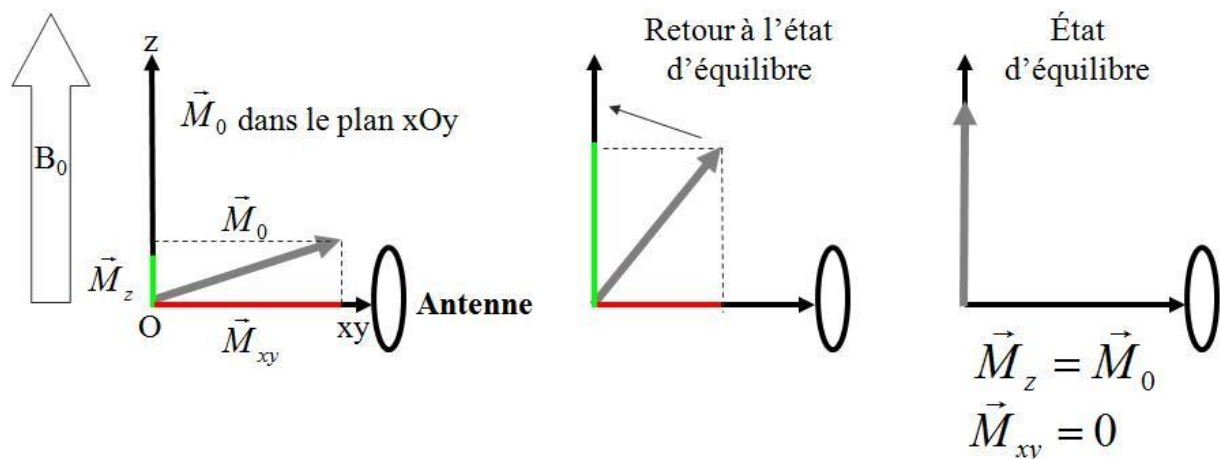
Il faut donc  $E = \Delta E$

$$\Delta E = h\nu_0 = h \times \left( \frac{\gamma B_0}{2\pi} \right) = h\nu_r$$

Nous retrouvons la condition du phénomène de résonance

$$v_0 = v_r$$

Dès l'arrêt de cette impulsion, les spins reviennent à leur état d'équilibre sous l'influence du champ magnétique  $B_0$  (Figure 19). C'est la durée de ce retour à l'équilibre des différents spins contenus dans les tissus qui est l'origine du contraste entre les tissus. C'est aussi durant ce retour à l'équilibre que les différents signaux magnétiques sont enregistrés.



**Figure 19: Recueil du signal.**

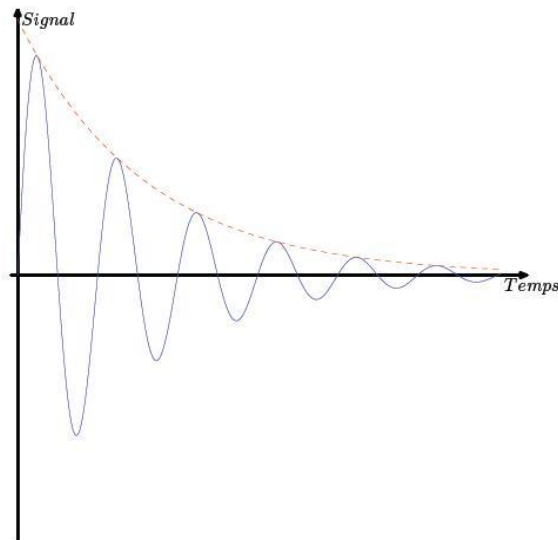
L'onde RF a été émise, les protons retournent à leur état d'équilibre sous l'influence de  $B_0$ . Le signal magnétique est enregistré lors de ce retour par une antenne réceptrice.

### 3.4. Recueil du signal

Selon la loi de Faraday, si une boucle est créée sur un fil électrique, et que l'axe de celle-ci est perpendiculaire au plan transverse, la précession des spins de l'aimantation  $\vec{M}_0$  induit un courant électrique dans le fil électrique et la boucle peut ainsi jouer le rôle d'antenne réceptrice.

Le courant électrique parcourant le fil de l'antenne réceptrice diminue au cours du temps, car l'aimantation  $\vec{M}_0$  retourne à son état d'équilibre. En effet, à l'arrêt de l'émission de l'impulsion RF, au fur et mesure que l'énergie absorbée par les spins de l'échantillon est restituée dans le milieu extérieur, l'aimantation  $\vec{M}_0$  retourne à son état d'équilibre initial. Ce retour à l'équilibre est connu sous le nom de relaxation (Figure 19). Le courant passant dans

le fil de l'antenne réceptrice est connu sous le nom de FID pour Free Induction Decay (Figure 20). Les impulsions RF ne sont pas restreintes à un angle de 90°, cependant seule la composante transverse de  $\vec{M}_0$  contribuera au signal FID.



**Figure 20: Forme générale d'une FID**

La FID est le signal recueilli lors des acquisitions de résonance magnétique. Elle correspond à la décroissance de la composante transverse  $\vec{M}_{xy}$  de l'aimantation  $\vec{M}_0$  au cours du temps.

### **3.5.La relaxation**

L'absorption de l'énergie décrite auparavant et le processus de relaxation des noyaux sont à la base du contraste de l'IRM. Les spins présents au sein de tissus de composition différente (muscle, tissu adipeux) possèdent des temps de retour à l'état d'équilibre différents, un contraste entre les deux structures est alors visible sur les images. La durée de retour à l'état d'équilibre définit les temps de relaxation des tissus et par voie de conséquence les temps de relaxation T1 et T2 utilisés en IRM.

#### **3.5.1. Le temps de relaxation T1**

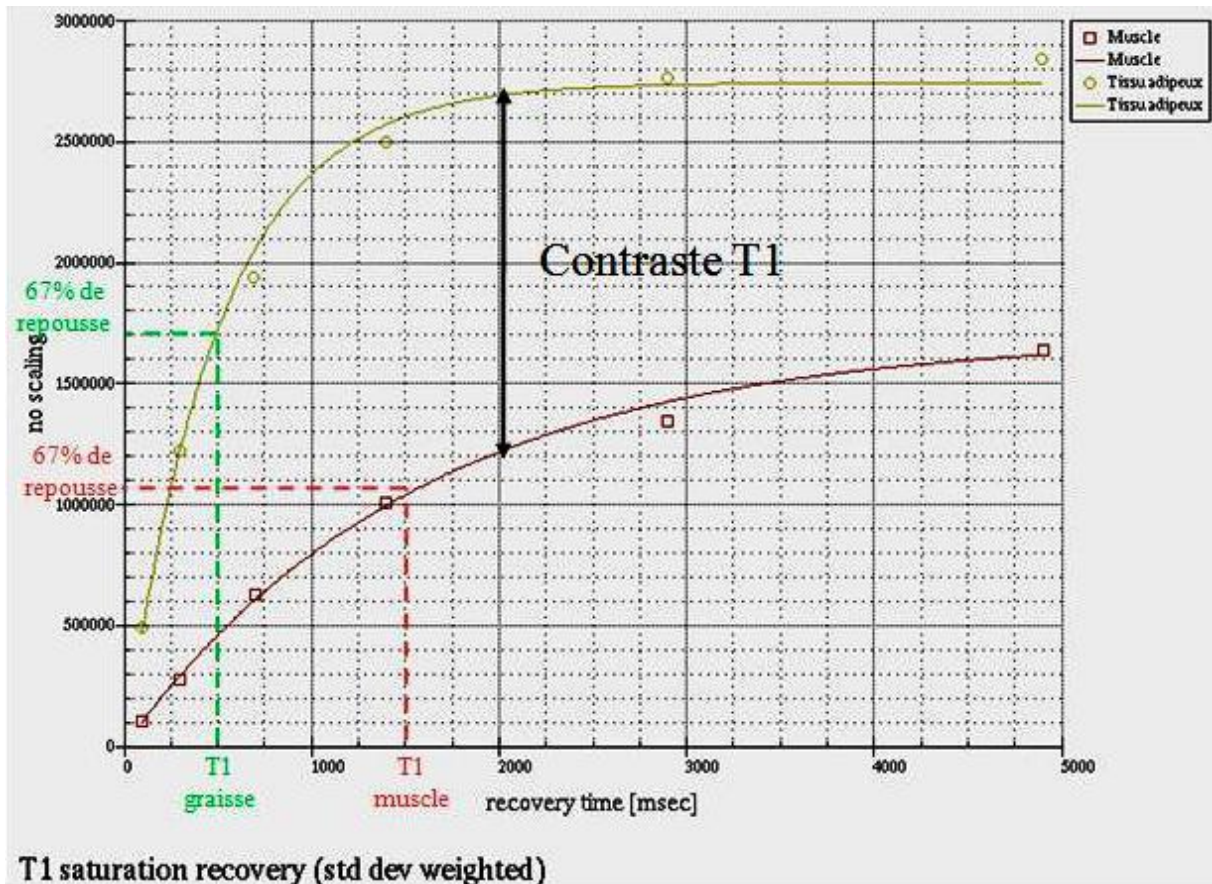
La relaxation se traduit par le temps requis à la magnétisation  $M_0$  pour retrouver son état énergétique initial après avoir été perturbé par l'impulsion RF. Bloch a décrit ce phénomène

comme étant exponentiel et a défini la constante de temps T1. La formule décrivant la repousse du signal magnétique au cours du temps est la suivante :

$$M_z(t) = M_0 \times (1 - e^{-\left(\frac{t}{T1}\right)})$$

Où  $M_0$  est l'intensité à l'équilibre de  $M_z$

Le temps T1 définit le temps mis par les spins pour retrouver 63% de leur aimantation initiale après une impulsion de 90° (Figure 21).



**Figure 21: Exemples de repousse du signal T1**

La courbe jaune représente le signal au sein du tissu adipeux, la courbe rouge au sein du muscle. Leurs temps de relaxation T1 sont respectivement de 500 et 1500ms

### 3.5.2. Les temps de relaxations T2 et T2\*

Les temps de relaxation T2 et T2\* (T2 étoile) correspondent au temps requis pour que la composante transverse de l'aimantation  $\vec{M}_{xy}$  soit réduite à 37% après une impulsion de 90°

(Figure 22). Avant l'impulsion RF, le vecteur d'aimantation est aligné suivant le champ magnétique  $B_0$ , la composante transverse est donc nulle. Une impulsion de  $90^\circ$  entraîne un basculement complet de cette aimantation dans le plan transverse, la composante transverse est alors maximale. Après l'impulsion, une perte de cohérence et peu à peu la magnitude de la composante transverse diminue. Ce phénomène est appelé déphasage.

Le déphasage des spins apparaît dès l'arrêt de l'impulsion RF. Le déphasage de l'aimantation transverse ou autrement appelé relaxation spin-spin est causée par de nombreux effets d'interactions des spins entre eux, d'échange chimique, de vibrations intra et inter moléculaire, de rotations qui entraînent une perte de cohérence des spins.

Le processus de la perte de signal transverse est caractérisé principalement par le temps T2. Cependant, la décroissance T2\* contribue à ce processus, elle est identique à celle du T2 exceptée qu'elle prend en compte les effets causés par les inhomogénéités de champs lesquels induisent des fluctuations de la fréquence de résonance  $\nu_0$ .

L'obtention d'un champ magnétique homogène est quasiment impossible, il existe deux principales causes à ces inhomogénéités :

- La première est due au champ magnétique  $B_0$  lui-même. Le champ magnétique  $B_0$  est imparfait ; les causes sont multiples : défauts de fabrication, mauvais confinement de l'enceinte ou de la machine, présence proche de source de métal.
- La seconde cause provient de l'échantillon imagé ou analysé, des différences de degrés de magnétisation à l'interface de tissus adjacents peuvent causer des distorsions du champ magnétique (susceptibilité) comme par exemple l'interface air tissu au niveau de l'oreille interne ou au niveau pulmonaire.

L'effet additionnel dû aux inhomogénéités du champ magnétique peut s'écrire de la manière suivante :



$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2_{inh}}$$

Où  $T2_{inh}$  correspond à l'influence exercée par l'inhomogénéité du champ magnétique sur la décroissance transverse.

Le temps de décroissance T2 se définit mathématiquement de la manière suivante :

$$M_{xy}(t) = M_{xy\max} \times \left( e^{-\left(\frac{t}{T2}\right)} \right)$$

Où  $t$  correspond au temps écoulé après l'impulsion RF, et  $\vec{M}_{xy\max}$  est la magnitude du vecteur transverse juste après l'impulsion RF.

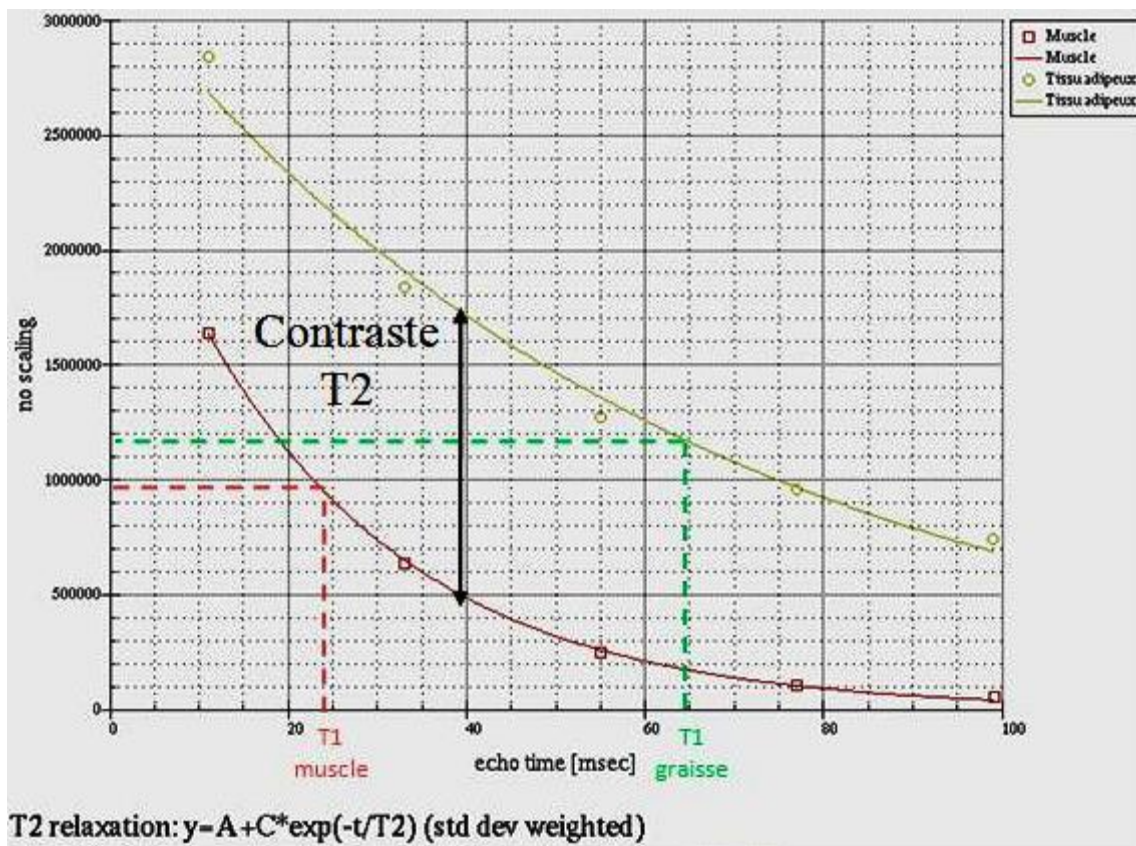


Figure 22: Exemples de décroissance du signal T2

La courbe jaune représente le signal au sein du tissu adipeux, la courbe rouge au sein du muscle. Leurs temps de relaxation T2 sont respectivement de 64 et 24ms

A titre indicatif, le tableau ci-dessous présente les valeurs T1 et T2 de quelques tissus mesurés *in vivo* à différentes intensités de champs magnétiques. Les valeurs de 0,5T à 3T sont issues d'études cliniques (Bottomley, Foster et al. 1984; Stanisz, Odrobina et al. 2005), celles à 7T proviennent d'expériences réalisées chez la souris avec notre imageur. Les valeurs de relaxation T1 augmentent avec l'intensité du champ magnétique tandis que les valeurs T2 y sont insensibles.

**Tableau 7: Valeurs T1 et T2 de quelques tissus à différentes intensités de champs magnétiques**

Tissus	0,5T		1T		1,5T		3T		7T	
	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)
Muscle	550	47	730	40	1000	44	1412	50	1575	24
Tissu adipeux	210	84	240	90	260	80	365	93	540	64
Foie	330	43	430	50	576	46	812	42	880	40
Substance	660	101	810	100	1124	95	1820	99	1700	50

Données issues de (Bottomley, Foster et al. 1984; Stanisz, Odrobina et al. 2005).

### **3.6. Contraste des images**

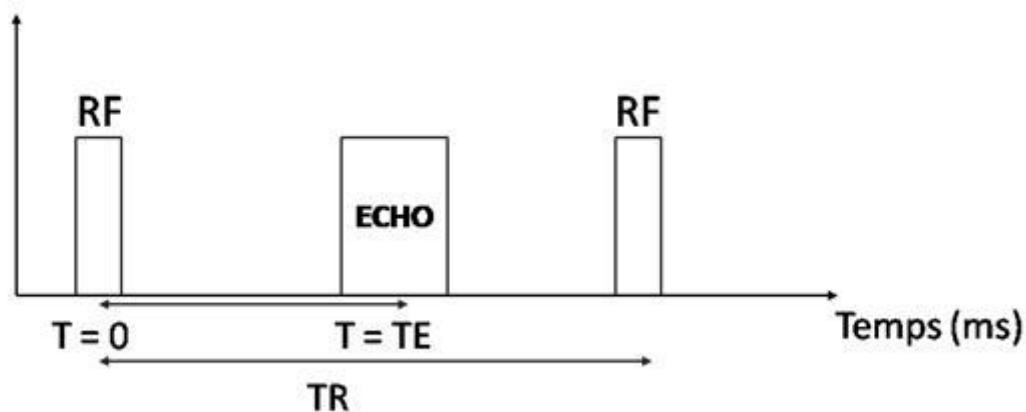
Le contraste définit la différence d'intensité entre deux structures. Si l'on reprend les exemples du muscle et du tissu adipeux, il existe aussi bien un contraste T1 (Figure 21) que T2. (Figure 22). En utilisant les temps de relaxation, et en modifiant les paramètres des séquences tels que le TR (Temps de Répétition) et le TE (Temps d'Echo), il est possible de favoriser le contraste T1 ou T2 afin de mettre en évidence la structure d'intérêt. Dans le vocabulaire des utilisateurs, les expressions de séquences pondérées en T1 (pondération T1) et de séquences pondérées en T2 (pondération T2) sont utilisées.

### **3.6.1. La séquence en écho de spin**

Nous avons vu dans la partie précédente que le signal recueilli est dépendant à la fois des inhomogénéités de champ d'origine «moléculaire » (décroissance T2) qui sont responsable de la décroissance « irréversible » de l'aimantation transversale ( $\vec{M}_{xy}$ ) auxquelles s'ajoutent les inhomogénéités intrinsèques au système (décroissance T2\*). Pour s'affranchir des inhomogénéités T2\* et recueillir le signal de l'échantillon étudié (décroissance T2), il est nécessaire d'utiliser une méthode appelé écho de spin (Hahn EL 1950). Une séquence en écho de spin est constituée d'une impulsion RF de 90° afin de faire basculer l'aimantation dans le plan transverse et d'une impulsion de 180°. L'impulsion RF de 180° permet de s'affranchir des déphasages occasionnés par B<sub>0</sub> (décroissance T2\*) par un phénomène de déphasage-rephasage. Cette impulsion est appliquée au temps TE/2, de cette manière au temps TE (recueil su signal), les spins sont quasiment rephasés, le déphasage minime existant provient uniquement de la relaxation T2.

### **3.6.2. Définition du TR et du TE**

Une séquence IRM est une suite d'impulsions RF qui permet de générer des signaux appelés échos. Le TR définit le temps qui s'écoule entre deux séquences successives tandis que le TE représente le temps qui s'écoule entre l'onde RF et le moment où la moitié de l'enregistrement du signal a été effectuée (Figure 23). Le TR influe sur le contraste T1 tandis que le TE influe sur le contraste T2.



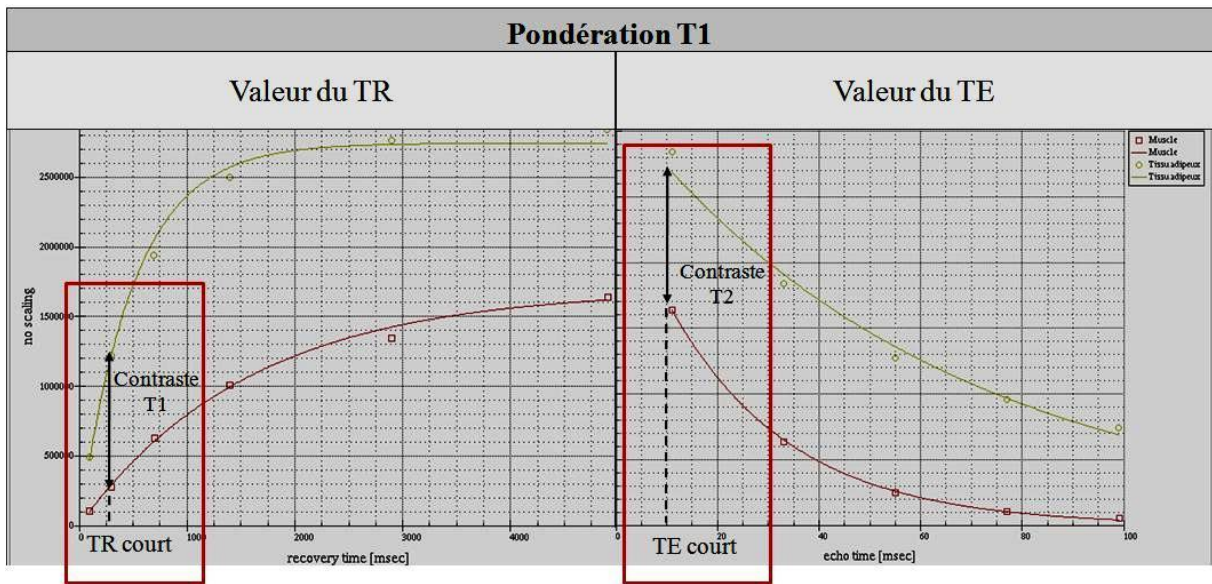
**Figure 23: Représentation schématique d'une séquence d'IRM**

Le TR (Temps de Répétition) représente le temps qui s'écoule entre deux séquences successives.

Le TE (Temps d'Echo) est défini par le temps s'écoulant entre l'impulsion RF et le moment où la moitié de l'enregistrement du signal a été effectuée.

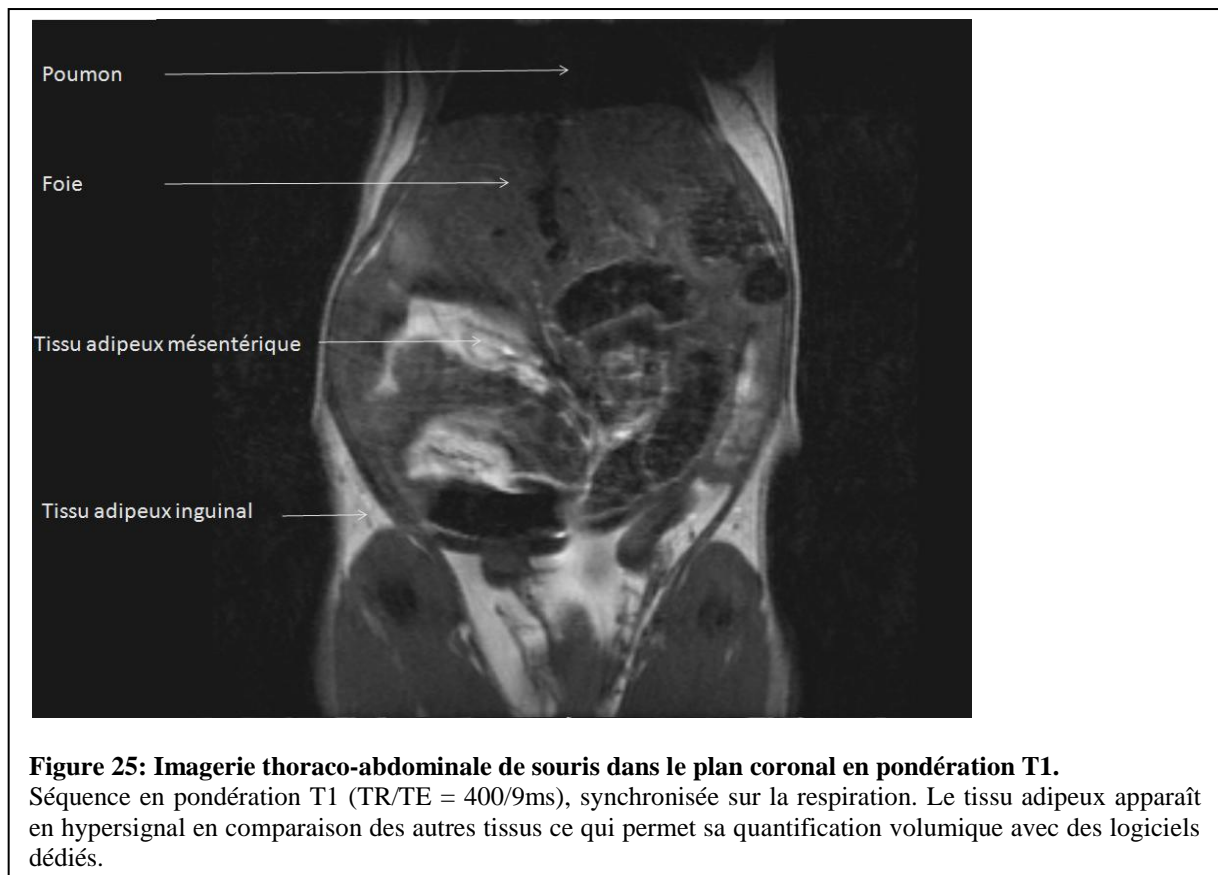
### **3.6.3. La pondération T1 en écho de spin**

Les séquences pondérées en T1 utilisent des TR courts et des TE courts. Elles sont adaptées à l'imagerie du tissu adipeux qui apparaît en hypersignal, tandis que les autres structures tels que l'eau et les muscles apparaissent en hyposignal, en raison de leur temps T1 plus long que celui de la graisse (Figure 24). Le tissu adipeux est alors facilement discernable des autres structures, sa quantification à l'aide de logiciels dédiés est alors possible (Figure 25). Avec un imageur 7T, les valeurs de TR et de TE pour obtenir une image en pondération T1 avec une séquence en écho de spin sont généralement et respectivement inférieurs à 500 et 15ms. Sur un imageur 1,5T clinique les paramètres diffèrent selon les constructeurs, les études et le nombre de coupes réalisés. Les valeurs des TR varient de 490 à 150 et celles des TE de 12 à 5ms (Machann, Thamer et al. 2005; Bonekamp, Ghosh et al. 2008).



**Figure 24: Pondération T1**

La pondération T1 consiste à favoriser le contraste T1 et à minimiser le contraste T2 en utilisant un TR court et un TE court

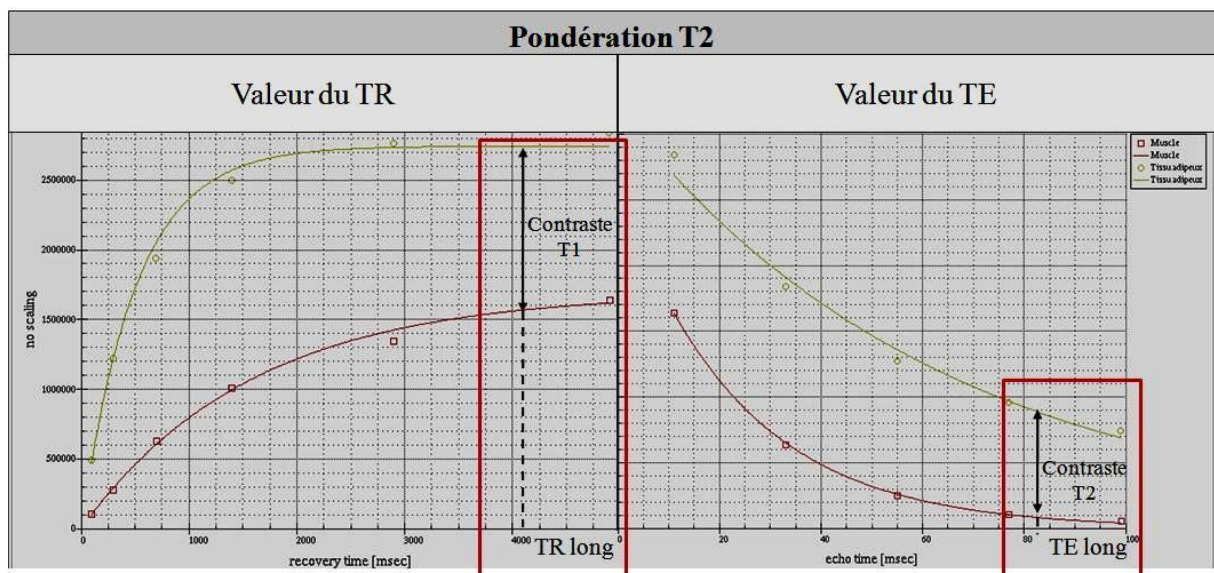


**Figure 25: Imagerie thoraco-abdominale de souris dans le plan coronal en pondération T1.**

Séquence en pondération T1 (TR/TE = 400/9ms), synchronisée sur la respiration. Le tissu adipeux apparaît en hypersignal en comparaison des autres tissus ce qui permet sa quantification volumique avec des logiciels dédiés.

### 3.6.4. La pondération T2 en écho de spin

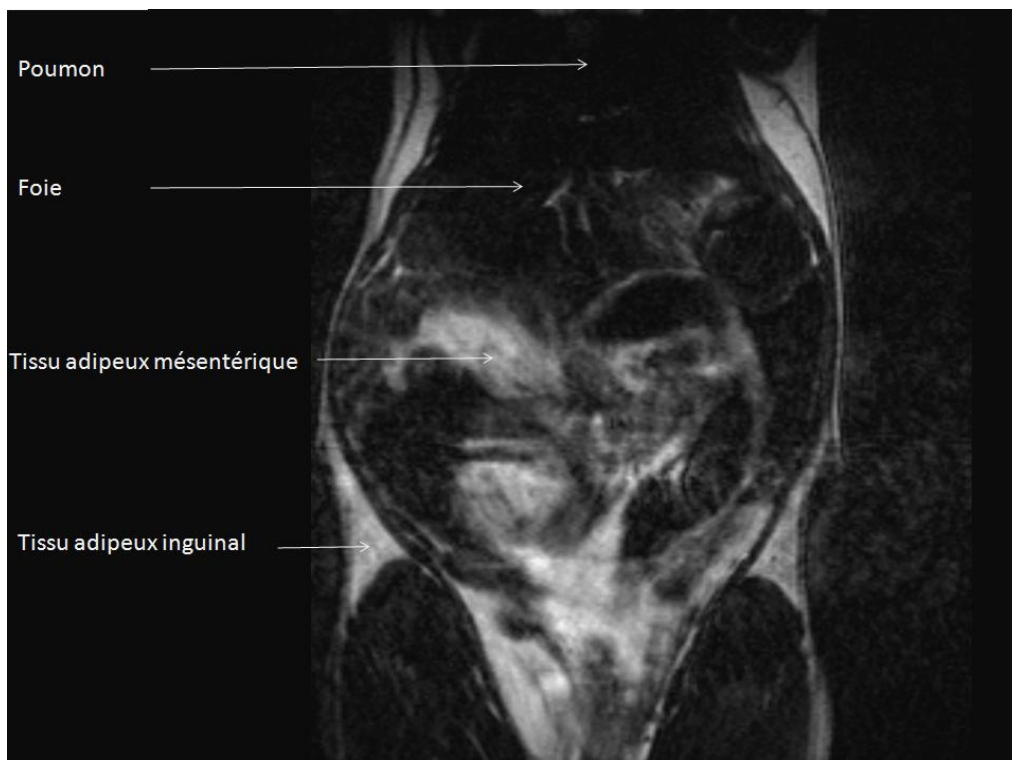
Les séquences pondérées en T2 utilisent des TR longs et des TE longs, et permettent d'obtenir un fort contraste entre les tissus et les structures liquidiennes. Elles sont notamment utilisées pour visualiser les processus œdémateux ou inflammatoires. Dans notre cas, pour l'imagerie des compartiments adipeux, la pondération T2 permet un contraste important entre les muscles et le tissu adipeux (Figure 26). Cependant il est difficile de le distinguer d'éventuelles structures liquidiennes. De plus, l'utilisation d'un TR long en imagerie thoraco-abdominale est peu adaptée en raison des mouvements respiratoires qui entraînent des flous cinétiques sur les images (Figure 27). Avec un imageur 7T, les valeurs de TR et de TE pour obtenir une image en pondération T2 avec une séquence en écho de spin sont généralement et respectivement supérieurs à 2500 et 33ms. En clinique, l'imagerie en écho de spin pondérée T2 utilise des TR et des TE proches respectivement de 3500ms et de 80ms TE (Catasca and Mirowitz 1994).



**Figure 26: Pondération T2**

La pondération consiste à favoriser le contraste T2 et minimiser le contraste T1 en utilisant des TR et TE longs.

En conclusion, la pondération qu'elle soit T1 ou T2 influe peu sur le contraste entre les tissus adipeux et les muscles. Cependant la pondération T1 est préférable pour trois raisons : (i) la quantité de signal recueilli grâce au TE court ; (ii) le TR court permet une meilleure synchronisation de l'acquisition sur la respiration et (iii) la pondération T1 permet de distinguer les structures liquidiennes du tissu adipeux.



**Figure 27: Imagerie thoraco-abdominale de souris dans la plan coronal en pondération T2.** Séquence en pondération T2 (TR/TE = 2500/50ms) synchronisée sur la respiration. Le tissu adipeux apparaît en hypersignal. Cependant le tissu adipeux est impossible à discerner des éventuelles structures liquidiennes qui apparaissent elles aussi en hypersignal T2. Les TR long entraînent des flous cinétiques sur les images.

Outre les séquences pondérées en T1, d'autres séquences ont été développées afin de visualiser et de mesurer la masse grasse chez les patients. La partie suivante se focalise sur les séquences basées sur le décalage chimiques et principalement sur la méthode de Dixon (Dixon 1984).

### **3.7.Séquences basées sur le déplacement chimique**

Des techniques d'imagerie utilise le décalage chimique existant entre les protons issus de l'eau et ceux issus de la graisse. Les fréquences de ces deux tissus sont « périodiquement » dépassés l'un par rapport à l'autre (Figure 28). Le décalage chimique entre la graisse et l'eau est de 3,4ppm (partie par million). Cette unité est pratique puisqu'elle est indépendante de l'intensité du champ magnétique (par exemple le pic d'eau possède une valeur de 4,7ppm et celui du groupement -CH<sub>2</sub>- de la chaîne aliphatique est de 1,3ppm que ce soit à 1,5T, 3T ou à 7T).

A partir de ce décalage chimique, il est possible de calculer le décalage temporel de ces deux signaux.

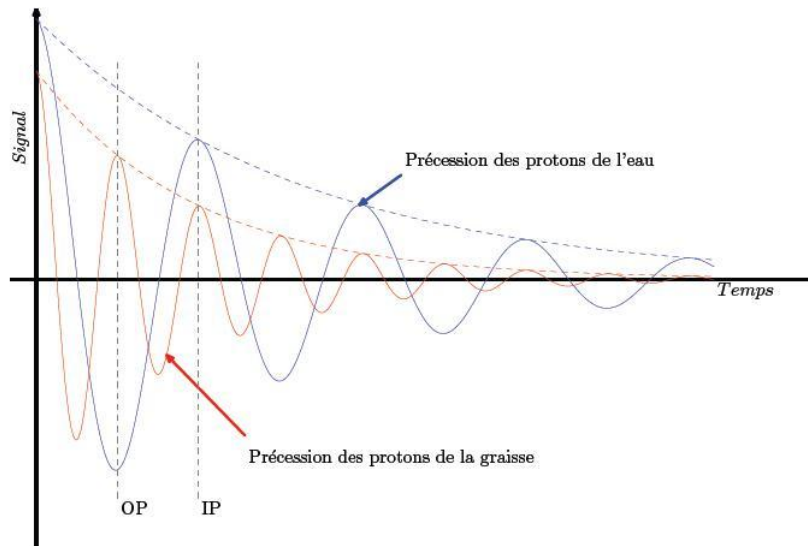
$$\Delta t = \frac{1000}{3,4 \times \nu_0}$$

Où  $\Delta t$  est exprimé en ms et correspond au décalage de phase entre le signal de l'eau et de la graisse.

$\nu_0$  correspond à la fréquence de Larmor et est exprimé en Hz

$\nu_0$  est proportionnelle à  $B_0$ , elle est égale à 64MHz à 1,5T, 128MHz à 3T et 300MHz à 7T soit des décalages temporels de phase entre le signal de l'eau et de la graisse qui sont respectivement de 4,6ms, 2,3ms et 0,9ms.

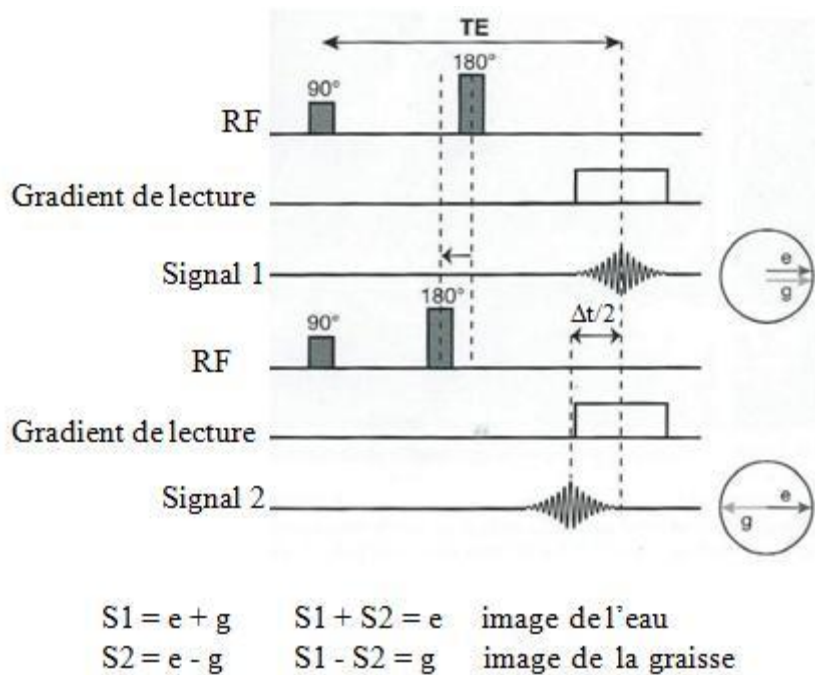




**Figure 28: Signaux de précession des protons de l'eau (bleu) et des protons de la graisse (rouge)**  
 Les fréquences de ces deux tissus sont « périodiquement » déphasés l'un par rapport à l'autre.  
 OP (Out Phase): Signaux déphasés. IP (In Phase): Signaux en phases.

Ce phénomène peut être mis à profit pour visualiser soit le signal issu des protons de l'eau soit le signal issu des protons de la graisse. Dans la méthode Dixon deux acquisitions en écho de spin sont effectuées. La première est une séquence classique dans laquelle les signaux de l'eau et de la graisse sont en phases lors de l'enregistrement. La seconde est légèrement modifiée. Cette modification consiste à décaler le moment de l'impulsion de  $180^\circ$  d'un temps équivalent à  $\frac{\Delta t}{2}$  afin que le recueil du signal se réalise lorsque les signaux de l'eau et de la graisse sont en opposition de phase. (Figure 29)

De cette manière, en additionnant les images de la première acquisition avec celle de la seconde, on obtient une image visualisant les protons de l'eau (suppression de la graisse) et en soustrayant la première image avec la seconde, on obtient une image mettant en évidence les protons de la graisse (suppression de l'eau) (Figure 29).



**Figure 29: Représentation schématique de la méthode de Dixon.**

Deux acquisitions en écho de spin sont effectuées. La première est une séquence en écho de spin classique dans laquelle les signaux de l'eau et de la graisse sont en phases lors de l'enregistrement (Signal 1 : S1). La seconde est légèrement modifiée. Cette modification consiste à décaler le moment de l'impulsion de 180° d'un temps équivalent à  $\Delta t/2$  afin que le recueil du signal se réalise lorsque les signaux de l'eau et de la graisse sont en opposition de phase (Signal 2 : S2).

Avec la méthode de Dixon la quantité de tissus de graisse au sein d'une structure est calculée en pourcentage. Le calcul est le suivant :

$$\% = \frac{\text{Signal "InPhase"} - \text{Signal "OutPhase"}}{\text{Signal "InPhase"}}$$

Cependant cette méthode est très sensible aux inhomogénéités du champ magnétiques. Glover et Schneider (Glover and Schneider 1991) ont modifié la séquence de Dixon en proposant une troisième image acquise en opposition de phase qui permet de compenser les inhomogénéités de champs. Cette méthode est appelée « méthode trois points ».

La méthode de Dixon permet de quantifier *in vivo* les dépôts de graisse ectopique telles que les stéatoses hépatiques (Hussain, Chenevert et al. 2005; Kim, Taksali et al. 2008; Guiu, Petit et al. 2009; Hu, Nayak et al. 2010). Les résultats obtenus avec cette méthode pour quantifier

la stéatose hépatique étaient confirmés et hautement corrélés à ceux de la SRM (Kim, Taksali et al. 2008; Hu, Nayak et al. 2010).

### **3.8. Quantification du tissu adipeux**

Trois méthodes existent pour quantifier les compartiments adipeux à partir des images pondérées en T1 : les méthodes manuelles, les méthodes semi-automatiques et les méthodes automatiques. (Figure 30)

La méthode manuelle consiste tout simplement à délimiter manuellement le tissu adipeux sur chaque image. Cette méthode peut être réalisée en utilisant de simples logiciels de traitement tels qu'ITKSnap (Yushkevich, Piven et al. 2006), Image J (Schneider, Rasband et al. 2012) ou OsiriX (Rosset, Spadola et al. 2004). Cette méthode est toutefois longue et fastidieuse.

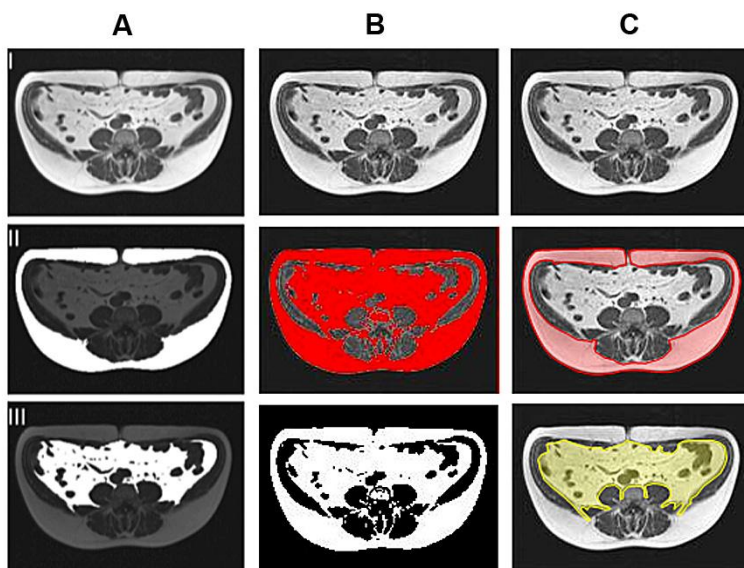
La méthode décrite par Wilhelm Poll est dite semi-automatique (Wilhelm Poll, Wittsack et al. 2003) puisque la segmentation est obtenue par un seuillage manuel. Cette méthode est rapide mais requiert l'intervention d'un opérateur pour trouver le seuil afin de séparer la graisse viscérale de la graisse sous-cutanée. De plus, cette méthode prend en compte des pixels qui ne correspondent pas de la graisse à cause des inhomogénéités d'intensité.

De nombreux chercheurs se sont donc employés à développer des méthodes automatiques qui permettent une quantification plus rapide des compartiments adipeux. Positano et ses collaborateurs (Positano, Gastaldelli et al. 2004) ont proposé une méthode utilisant un algorithme dit de « classification floue » (méthode de segmentation permettant de regrouper les pixels en fonction de la distribution de leurs intensités) et un algorithme appelé « contours actifs » (méthode mathématique qui permet de déterminer les contours d'un objet) pour segmenter les tissus adipeux viscéral et sous-cutané. Cette méthode de segmentation automatique est adéquate pour la graisse sous-cutanée mais elle prend en compte certains organes internes (reins, intestins et vaisseaux qui ne contiennent pas de graisse) dans la segmentation de la graisse viscérale. Les chercheurs en ont donc conclu que les méthodes

utilisant les contours actifs ne sont pas adaptées à la segmentation de la graisse viscérale en raison de sa forme trop variable et trop complexe.

Pour contourner ces problèmes d'inhomogénéités d'image et de segmentation de la graisse viscérale des chercheurs ont utilisé en plus de l'algorithme de « classification floue » un algorithme de « connectivité floue » (Udupa K et Samarasekera S 1996) qui permet de regrouper des pixels possédant un certain niveau de similitude. Les résultats de l'utilisation de ces deux algorithmes permettent d'obtenir une méthode automatique fiable et non-subjective de segmentation de la graisse viscérale et sous cutanée (Wurslin, Machann et al. 2010). Cette méthode totalement automatique permet de réduire considérablement le temps d'analyse des images.

A noter que des méthodes semi-automatiques et automatiques sont en cours de développement pour la recherche préclinique (Garteiser, Doblaz et al.; Tang, Lee et al. 2010). Quelque soit la méthode utilisée, la quantité de tissu adipeux pour chacun des compartiments est définie par le nombre de pixels sélectionné (pixels en hypersignal T1) présent sur les images, le nombre de pixels étant converti en volume.



**Figure 30: Différentes méthodes de segmentation des tissus adipeux sous-cutanée et viscéral**

Coupes transverses abdominales pondérées T1 (TR/TE = 490/12ms). (Machann J 2005)

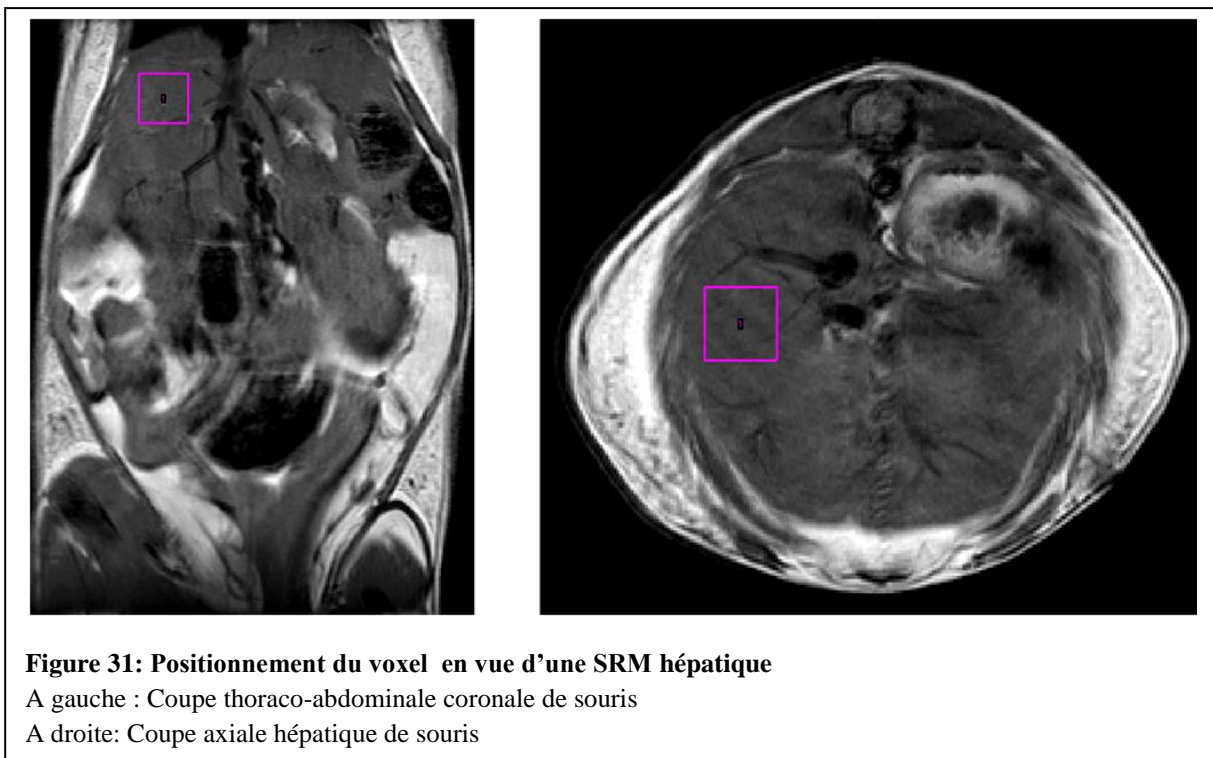
(I) : Images natives pondérées T1, (II) : Segmentation de la graisse sous cutanée, (III) : Segmentation de la graisse viscérale.

(A) : Méthode automatique (B) : Méthode semi-automatique et (C) : Méthode manuelle.

### **3.9. La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)**

Contrairement à l'IRM, la SRM ne fournit pas une information anatomique mais un spectre représentant les déplacements chimiques de différents composés. L'analyse spectrale se réalise au sein d'un voxel placé dans l'organe d'intérêt (Figure 31).

Les dépôts de graisse ectopiques sont eux aussi associées à l'obésité, insulino-résistance et au diabète de type II. Les études cliniques de SRM sont parvenues à confirmer ce lien notamment avec des mesures effectuées aux niveaux musculaires et hépatiques (Thomas, Hamilton et al. 2005; Hwang, Stein et al. 2007). Ces derniers travaux suggéreraient que le dépôt de graisse hépatique serait plus prédictif d'une insulino-résistance systémique par rapport au dépôt de graisse ectopique musculaire.

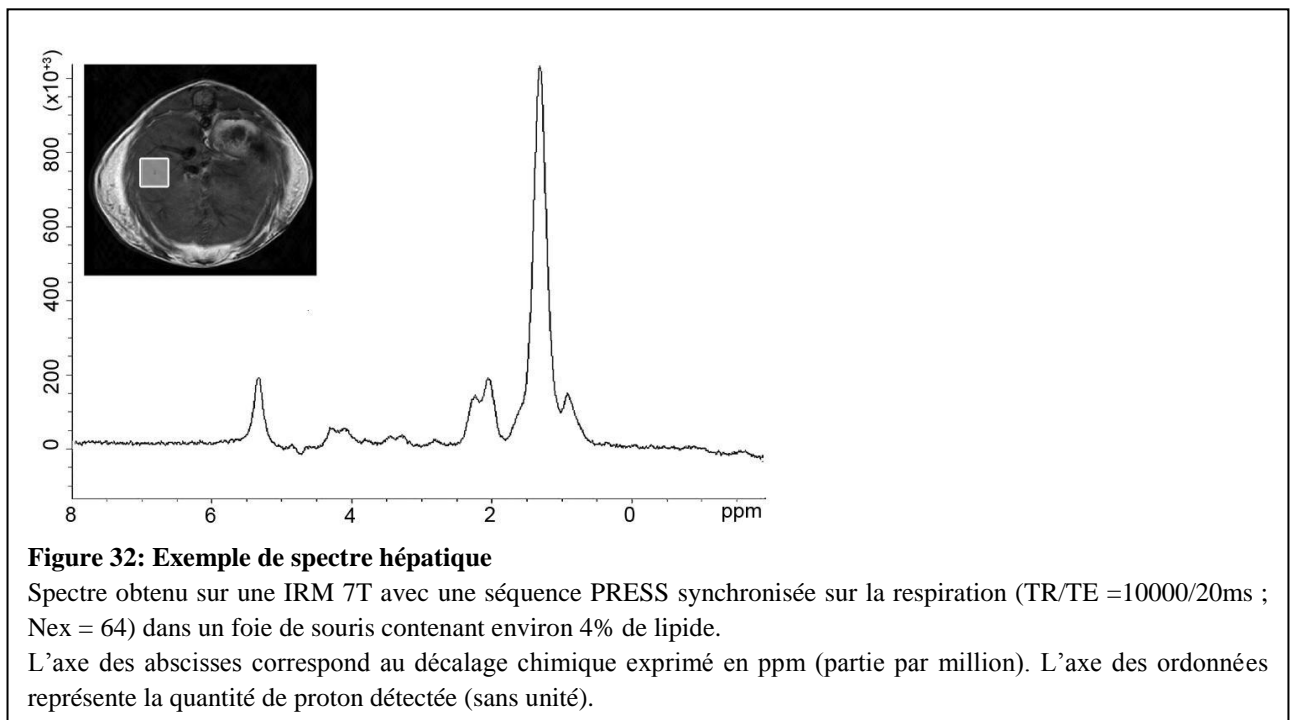


### 3.9.1. Le déplacement chimique

La SRM est basée sur le déplacement chimique des atomes, lorsqu'un tissu est exposé à un champ magnétique externe, les noyaux de ses atomes résonnent à une fréquence décrite par l'équation de Larmor

$$\nu_0 = \frac{\gamma \times B_0}{2\pi}$$

La valeur de la force gyromagnétique est constante pour un atome donnée, la fréquence de précession ( $\nu_0$ ) dépend donc uniquement de l'intensité du champ magnétique  $B_0$  et de l'environnement local des atomes. L'interaction des atomes avec leur environnement crée des champs magnétiques locaux qui entraînent un décalage de leurs fréquences de résonance, ce phénomène est appelé décalage chimique. La valeur de ce décalage donne des informations sur le groupement chimique qui porte l'atome d'hydrogène. Les spectres se présentent de la manière suivante, en abscisse se situe le décalage chimique. En ordonné, l'intensité des pics, l'unité utilisée correspond au nombre de protons détecté. (Figure 32).

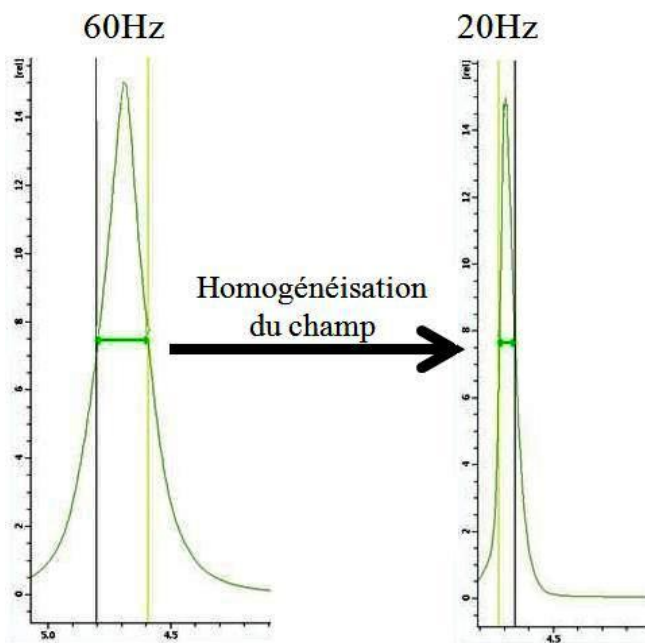


### 3.9.2. L'homogénéisation du champ magnétique

En SRM, l'obtention d'un champ magnétique homogène est indispensable et primordiale. La qualité d'un spectre est directement dépendante de la qualité du champ magnétique. La largeur des pics est plus large dans un champ magnétique dont l'homogénéité est imparfaite. L'aire sous chaque pic est proportionnelle à la quantité de protons, si le pic s'élargit, son intensité diminue et entraîne donc une baisse du rapport signal sur bruit. De plus, un élargissement des pics peut aussi conduire à la superposition de ces derniers lorsque les déplacements chimiques sont proches.

En spectroscopie, pour évaluer la qualité du champ magnétique, il est de rigueur de mesurer la largeur à mi-hauteur de l'un des pics du spectre (généralement le pic d'eau) afin d'estimer la résolution spectrale (Figure 33). En spectroscopie haute résolution, sur un échantillon, des largeurs à mi-hauteur des pics de l'ordre de 1Hz peuvent être obtenues. *In vivo*, les largeurs des pics sont variables de 10 à 20 Hz en fonction de la taille du voxel et de la nature du tissu. Les principales causes de la diminution de la résolution spectrale *in vivo* proviennent, d'une part de la susceptibilité magnétique aux interfaces des tissus (poumon-foie par exemple) et d'autre part de la taille importante du VOI (Volume Of Interest) qui rend son homogénéisation difficile. L'optimisation de l'homogénéité du champ magnétique dans le VOI est donc un enjeu important pour la spectroscopie *in vivo*.





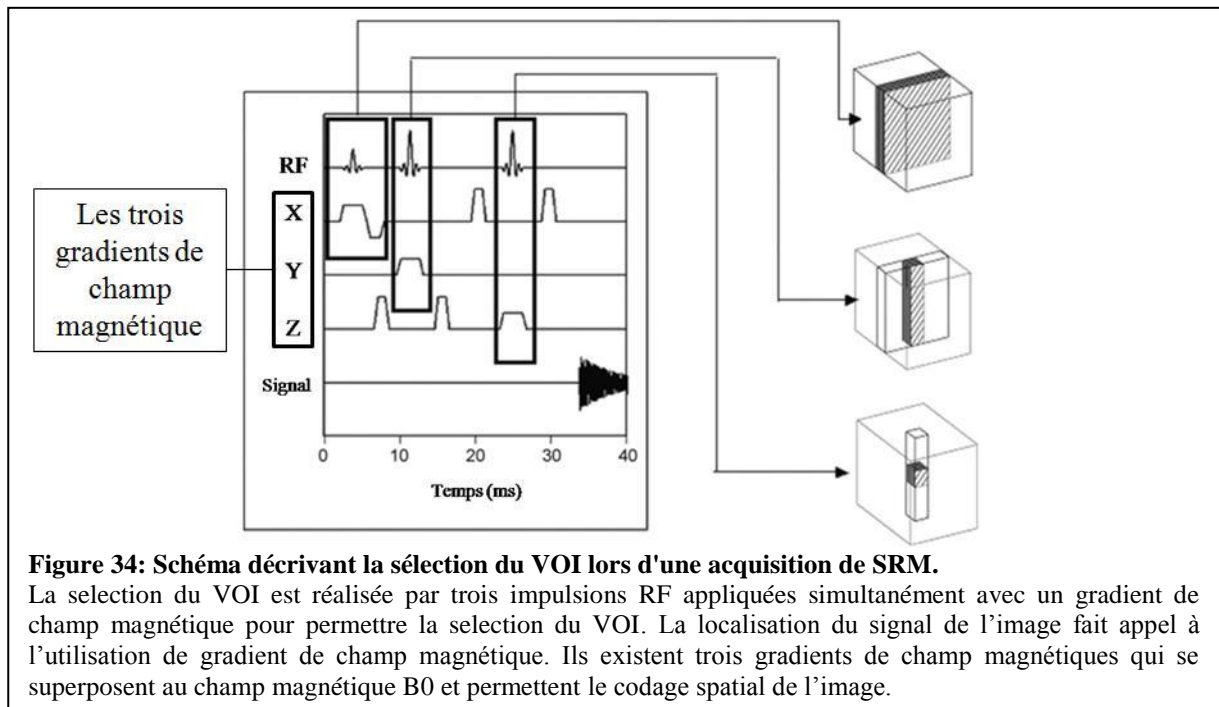
**Figure 33: Exemple de la mesure de la largeur à mi-hauteur d'un pic d'eau avant et après homogénéisation du champ magnétique.**

La mesure de la largeur à mi hauteur permet d'estimer la résolution spectrale de l'acquisition de SRM

### **3.9.3. Les séquences de SRM**

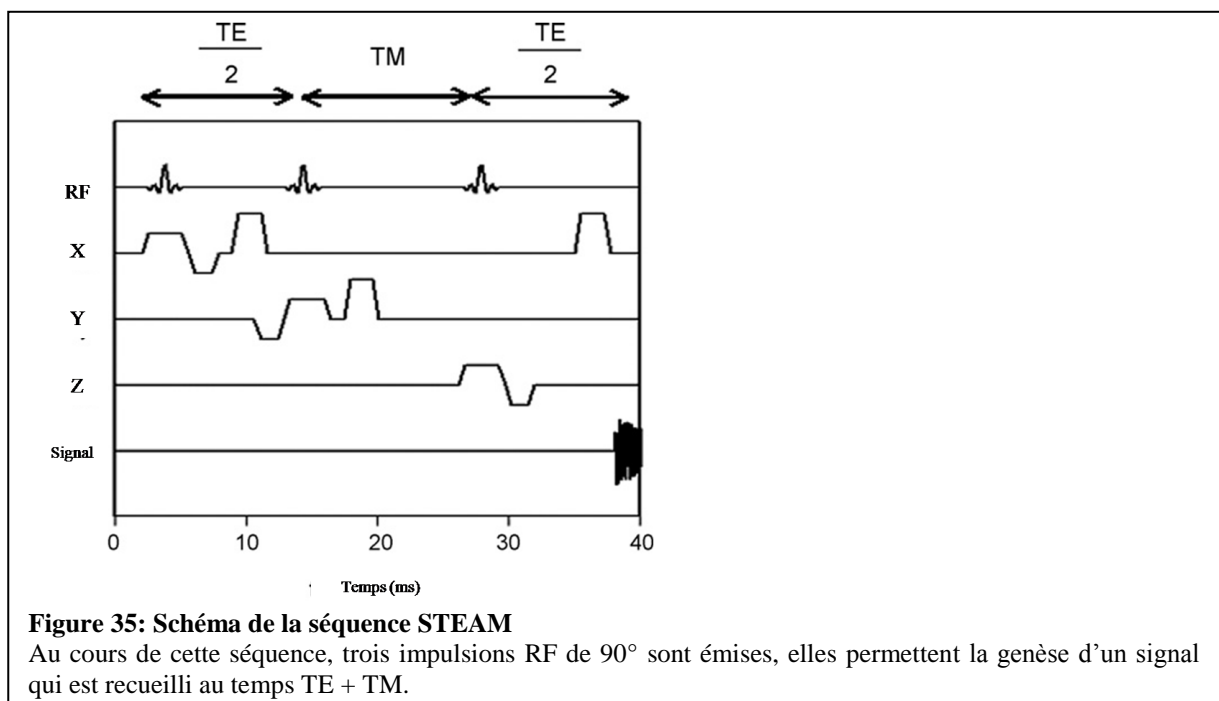
Il existe deux principales séquences en spectroscopie la PRESS (Point-Resolved Spectroscopy) (Bottomley 1987) et la STEAM (Stimulated-Echo Acquisition Mode) (Frahm, Bruhn et al. 1989). Ces deux séquences sont basées sur l'utilisation d'impulsions sélectives spatialement. Ces impulsions sont appliquées simultanément avec un gradient de champ magnétique pour permettre la sélection du VOI. Les séquences PRESS et STEAM utilisent trois impulsions spatialement sélectives, dans trois directions orthogonales (Figure 34).

En résonance magnétique, la localisation du signal de l'image fait appel à l'utilisation de gradient de champ magnétique. Ils existent trois gradients de champ magnétiques qui se superposent au champ magnétique B0 et permettent le codage spatial de l'image (figure 34).



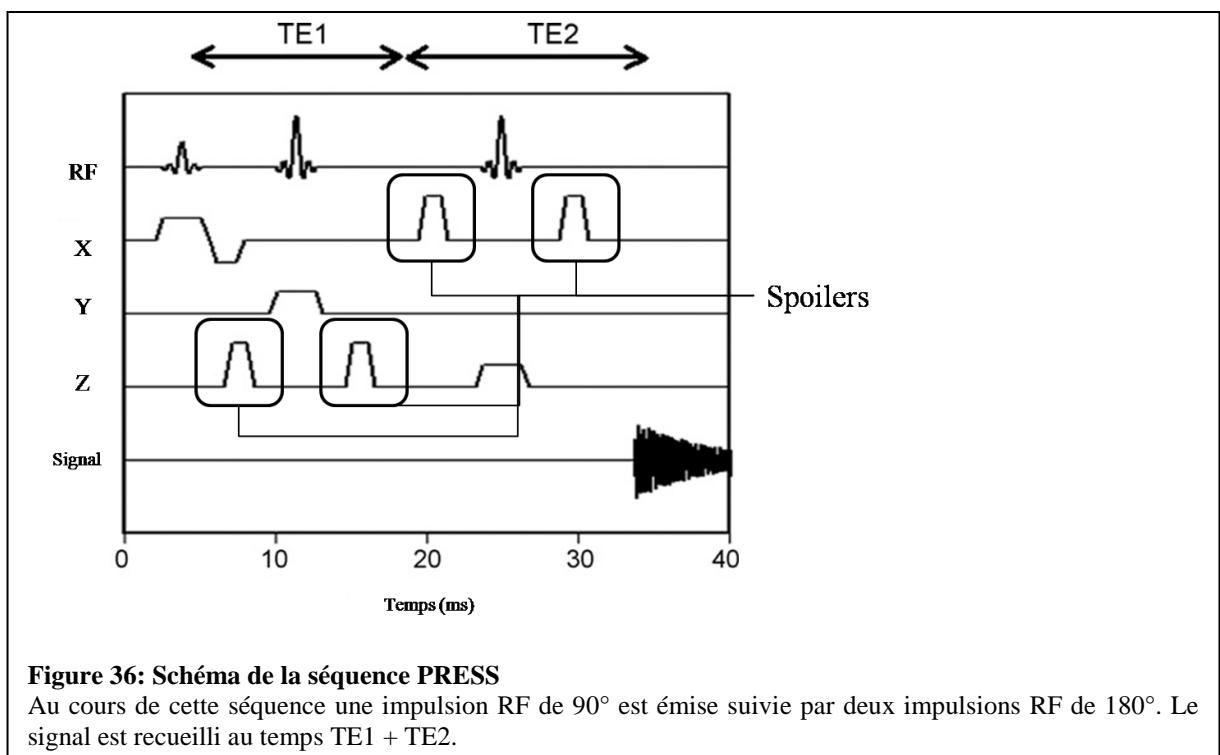
### La séquence STEAM

Au cours de cette séquence, trois impulsions de  $90^\circ$  sont appliquées. Après un temps  $TE/2$  suite à la première impulsion, une seconde impulsion à  $90^\circ$  est émise. La durée séparant ces deux impulsions est appelée Mixing Time (TM). Le signal est finalement produit et enregistré après une durée équivalente à  $TE + TM$  (Figure 35).



## La séquence PRESS

Similairement à la séquence STEAM, la séquence PRESS utilise aussi 3 impulsions RF. Une impulsion est émise dans chaque direction de l'espace (x, y et z) permettant ainsi de sélectionner spatialement le VOI. Une impulsion d'excitation suivie de deux impulsions de refocalisation permet de générer plusieurs échos (Figure 36). Seul l'écho au temps d'écho  $TE=TE1+TE2$  est généré par les trois impulsions. Cet écho contient donc l'aimantation provenant du volume défini par les trois impulsions.



## Comparaison des deux séquences

La séquence STEAM entraîne une perte de signal d'un facteur 2 par rapport à la séquence PRESS. (Frahm, Michaelis et al. 1989). En raison de la présence d'impulsion de 90° dans la séquence STEAM au lieu des 180° dans la PRESS, le signal recueilli lors des acquisitions avec la séquence STEAM est deux fois moins important. Cependant l'utilisation d'impulsion de 90° permet de réduire le TE ce qui est impossible avec la séquence PRESS. La séquence

STEAM est souvent utilisée lorsque l'on a besoin d'un TE court pour mesurer des métabolites possédant des T2 courts, dans le cas contraire la séquence PRESS est préférée en raison du meilleur recueil de signal qu'offrent des spectres de meilleure qualité.

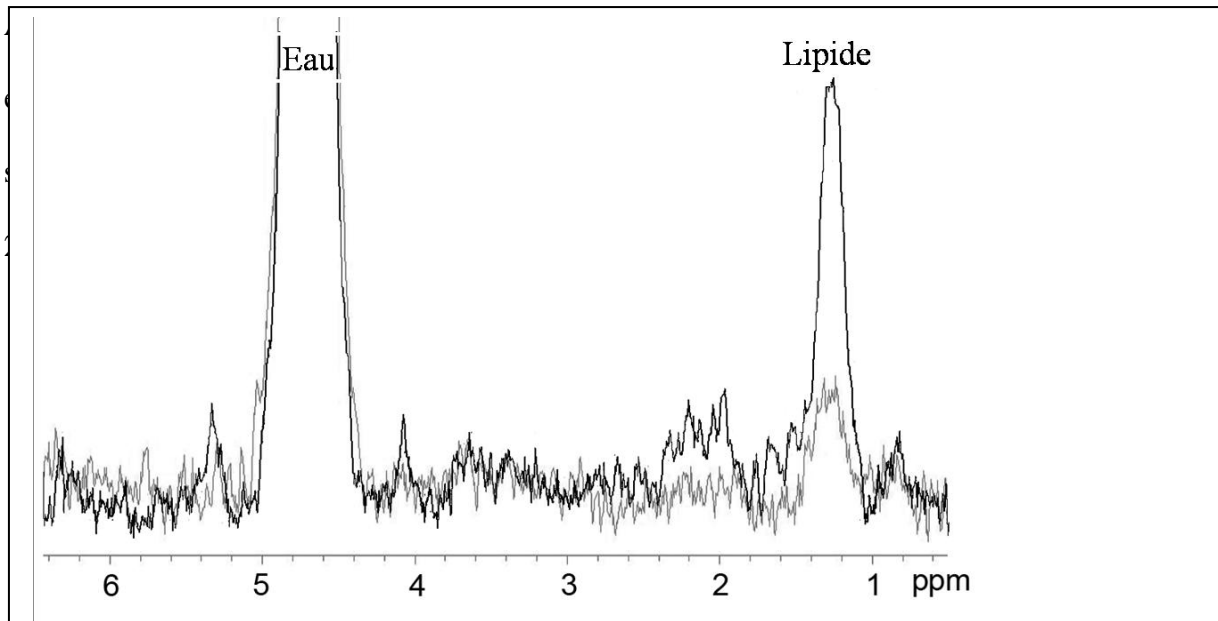
### **3.10. La spectroscopie hépatique**

La technique de SRM est la référence pour quantifier de manière non invasive les dépôts de graisse ectopique (Weis, Johansson et al. 2008; Lingvay, Esser et al. 2009; van Werven, Hoogduin et al. 2009). Les lipides observés proviennent majoritairement des TG contenus dans les gouttelettes (Opstad, Bell et al. 2008), les lipides liés aux membranes et aux protéines sont trop rigides pour générer un signal observable en SRM. La spectroscopie est donc un outil de choix pour mesurer les lipides mobiles contenus dans les gouttelettes hépatiques.

#### **3.10.1. Evaluation de la quantité de lipides**

Des méthodes non-invasives et *in vivo* pour calculer la quantité de lipides ainsi que la composition en acide gras au niveau hépatique se sont développées pour se substituer notamment à la biopsie. Cependant, cette dernière demeure la méthode de référence pour le diagnostic des NAFLD. Les travaux de l'équipe de Szczepaniak montrèrent que la concentration hépatique de TG quantifiée en SRM était hautement reproductible et était fortement corrélée à la biopsie et à l'histologie ( $r^2 = 0,89 - 0,93$ ) (Szczepaniak, Babcock et al. 1999; Szczepaniak, Nurenberg et al. 2005).

La quantité de lipides d'un organe est calculée en réalisant le rapport entre la quantité (Aire sous la courbe (AUC) du pic) des protons relatifs au groupement -CH<sub>2</sub>- de la chaîne aliphatique des acides gras avec la quantité de protons relative aux molécules d'eau (H<sub>2</sub>O). Ce rapport est appelé ratio hydrolipidique (HR) (Figure 37).

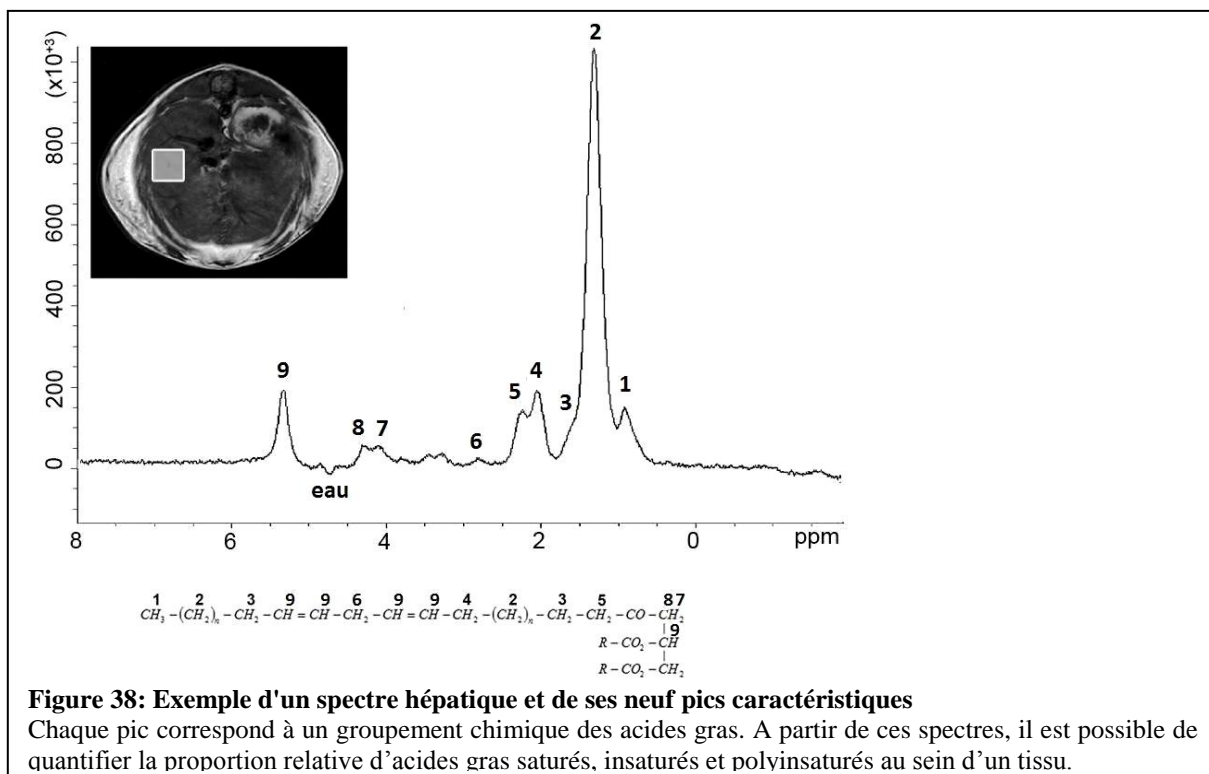


**Figure 37: Exemple de deux spectres hépatiques.**

Le spectre en noir possède un pic de lipides plus important que le spectre en gris. La proportion de lipides est calculée en réalisant le ratio entre l'AUC du pic de lipides (1,3ppm) et de celle du pic d'eau (4,7ppm).

### ***3.10.2. Evaluation de la qualité des lipides***

Après une suppression du signal de l'eau, le spectre obtenu dans un tissu hépatique est caractérisé par neuf pics correspondant chacun à un groupement chimique (Figure 38). Le tableau ci-après présente ces neuf pics dans l'ordre croissant de leur valeur de déplacement chimique, de la droite vers la gauche sur le spectre (Tableau 8).



**Tableau 8 : Pics caractéristiques d'un spectre de triglycérides acquis en SRM <sup>1</sup>H**

Pics	Localisation (ppm)	Groupement Chimique
1	0,9	Méthyle $-(CH_2)_n-CH_3-$
2	1,3	Méthylène $-(CH_2)_n-CH_2-$
3	1,6	$\beta$ -carboxylique $-CO-CH_2-C H_2$
4	2,1	$\alpha$ -oléfinique $-CH_2-CH= CH-C H_2$
5	2,3	$\alpha$ -carboxylique $-CH_2-CH_2-CH$
6	2,75	Diallylique $-CH= CH-CH_2-CH= CH-$
7	4,1	Glycérol $-CH_2-O-CO-$
8	4,3	Glycérol $-CH_2-O-CO-$
Eau	4,7	$H_2O$
9	5,3	Oléfinique $-CH=CH-$

A partir de ces neuf pics il est possible d'estimer la proportion des acides gras saturés, polyinsaturés et monoinsaturés. Plusieurs méthodes existent, toutes basées sur le même principe (Johnson, Walton et al. 2008; Strobel, van den Hoff et al. 2008; Corbin, Furth et al. 2009). Le taux **d'acides gras saturés** est estimé en utilisant la quantité de protons relative au groupement -CH<sub>2</sub>- de la chaîne aliphatique (pic situé à 1,3ppm). La proportion **d'acides gras insaturés** est estimée en utilisant la quantité de protons relative au groupement méthène (pic résonnant à 5,3ppm) ou adjacent à ce groupement (pic situé à 2,1ppm). L'estimation de la proportion **d'acides gras polyinsaturés** utilise le groupement méthyle situé entre deux groupements méthène (pic résonnant à 2,8ppm).

L'application de la SRM pour évaluer la composition lipidique hépatique est bénéfique à la recherche de diagnostic et de traitements des NAFLD et des désordres métaboliques. Il existe de nombreuses données qui indiquent que le changement de la nature lipidique d'un tissu, notamment l'augmentation du degré d'insaturation serait un marqueur plus prédictif du devenir clinique que la simple mesure de la masse grasse (Vessby, Gustafsson et al. 2002). La détermination de la composition lipidique par biopsie et par chromatographie en phase gazeuse ont démontré que, la quantité d'acides gras hépatique saturés est significativement augmentée au dépend des acides gras polyinsaturés (PUFA = polyunsaturates fatty acid) chez des patients obèses souffrant de stéatose hépatique en comparaison d'individus « sains ». (Araya, Rodrigo et al. 2004; Elizondo, Araya et al. 2007; Puri, Baillie et al. 2007).

Plusieurs études précliniques et cliniques ont utilisé la SRM pour quantifier et estimer la proportion des différentes classes d'acides gras dans le tissu hépatique (Johnson, Walton et al. 2008; Strobel, van den Hoff et al. 2008; Corbin, Furth et al. 2009). Ces études avaient pour but d'évaluer la faisabilité et la précision de la SRM à déterminer la composition lipidique intrahépatique dans des modèles murins mimant l'obésité (ob / ob) (Corbin, Furth et al. 2009) ou chez des patients obèses ou souffrant de stéatose hépatique (Johnson, Walton et al. 2008).

Toutes ces études concluent sur la capacité offerte par la SRM à déterminer de manière non invasive le degré de stéatose hépatique.

Deux principales méthodes de SRM permettent d'éliminer le signal de l'eau et d'observer les neuf pics caractéristiques des lipides et ainsi d'évaluer qualitativement les lipides du tissu. L'une utilise des modules de suppression d'eau, la seconde de longues valeurs de TE (ms).

#### Utilisation des modules de suppression d'eau

L'eau est la molécule la plus abondante dans les tissus, l'intensité de son signal est très supérieure à celui des autres métabolites. Afin de mettre les signaux de moindre intensité en évidence, il est nécessaire de supprimer celui de l'eau. Deux principaux modules de suppression d'eau prénommés CHESS (CHEmical Shift Selective water suppression) et VAPOR (VARIABLE Pulse power and Optimized Relaxation Delays) sont pour cela à disposition sur les imageurs.

#### CHESS

La technique la plus couramment utilisée est la technique CHESS (Haase, Frahm et al. 1985). Elle consiste à appliquer une impulsion, sélective en fréquence, pour faire basculer l'aimantation de l'eau dans le plan transverse puis à déphaser cette aimantation par l'application d'un gradient intense. L'opération est répétée plusieurs fois avec des gradients dans différentes directions. Cette technique est assez efficace pour la spectroscopie localisée à temps d'écho long. Cependant, elle devient moins efficace lors de l'utilisation de temps d'écho court. En effet, pour des temps d'écho courts, le signal de l'eau est moins atténué par les effets de T<sub>2</sub>, les résidus d'eau sont alors plus importants.

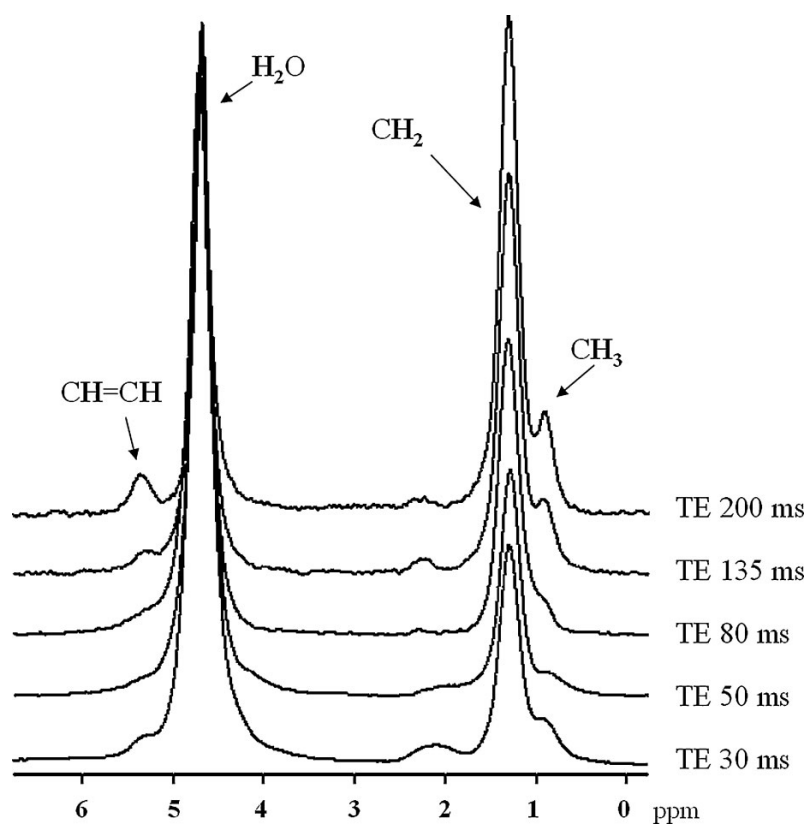


### VAPOR

Pour améliorer la suppression du signal de l'eau à temps d'écho court, le groupe de R.Gruetter a développé le module VAPOR (Tkac, Starcuk et al. 1999). La technique est basée sur l'application d'impulsions sélectives en fréquence suivies de gradients de déphasages. Les durées entre les impulsions ainsi que leurs amplitudes ont été optimisées pour minimiser le signal de l'eau à la fin du module. Ceci permet d'obtenir une suppression plus efficace du signal de l'eau même dans le cas d'un VOI de grande taille. Différentes versions ont été développées, selon le champ magnétique, pour prendre en compte les temps de relaxation T1 et T2 de l'eau.

### Mise en évidence des pics avec un l'utilisation d'un TE long.

L'utilisation d'un long TE offre aussi la possibilité de déterminer le degré d'insaturation et de polyinsaturation dans un tissu donné (Lundbom, Hakkarainen et al. 2010). Les résonances des groupements oléfiniques et diallyliques permettent la mesure respectivement des degrés d'insaturation et de polyinsaturation. Ces deux groupements sont mieux résolus avec l'utilisation de longs TE, les signaux des métabolites possédant un T2 court et le pic d'eau étant supprimés (Lundbom, Hakkarainen et al. 2000; Lundbom, Heikkinen et al. 2009). Cette technique ne nécessite donc pas l'utilisation d'un module de suppression du pic d'eau (Figure 39).



**Figure 39: Effet de l'augmentation du TE de 30 à 200ms sur un spectre acquis au niveau hépatique d'un Homme sur une IRM 1,5T (Lundbom, Hakkarainen et al. 2010)**

Cette méthode permet de mieux dissocier le pic oléfinique (5,3ppm) du pic d'eau (4,7ppm).

## **Matériel et méthodes**

#### **4.1.Modèle murin**

Durant 24 semaines, des souris femelles de souche C57Black6/J âgées de 7 semaines de chez Charles River ont reçu une injection intrapéritonéale (IP) hebdomadaire de 12,5mg/kg de rispéridone et ont été nourries avec une alimentation enrichie en curcuminoïdes (500 mg/kg de croquettes).

Les souris avaient accès librement à l'eau et à la nourriture, étaient logées à température et hygrométrie constantes et soumises à une alternance des cycles jour-nuit de 12 heures.

48 souris divisées en 4 groupes ont été utilisées au cours de notre travail (Tableau 9).

- Le groupe contrôle correspondait aux souris recevant une injection IP hebdomadaire du solvant fourni avec le médicament.
- Le groupe rispéridone correspondait aux souris recevant une injection IP hebdomadaire de rispéridone.
- Le groupe curcuminoïdes correspondait aux souris soumises à un régime standard enrichi en curcuminoïdes et recevant une injection IP hebdomadaire du solvant du médicament.
- Le groupe rispéridone + curcuminoïdes (Risp + Curc) correspondait aux souris nourries avec un régime alimentaire enrichi en curcuminoïdes et recevant une injection IP hebdomadaire de rispéridone.

**Tableau 9: Répartition des animaux**

	Groupe contrôle	Groupe rispéridone	Groupe curcuma	Groupe Risp + Curc
Nombre	12	12	12	12
Traitement	Solvant	Rispéridone	Solvant	Rispéridone
Alimentation	Standard	Standard	Curcuma	Curcuma

#### **4.2.La rispéridone**

La rispéridone à libération prolongée (Risperdal<sup>®</sup> Consta<sup>®</sup>, Janssen) contenant 50mg de principe actif a été utilisée au cours de notre étude. ce médicament se présentait sous forme de poudre contenant le principe actif, cette dernière était mise en solution dans 2mL de solvant fourni avec le médicament. Des aliquots à 12,5mpk étaient ensuite préparés, puis stockés à 4°C.

#### **4.3.Administration de la rispéridone**

L'antipsychotique contenu dans les aliquots était prélevé avec une aiguille de 23G (gauge) puis administré en IP. Pour les injections IP chez la souris, une aiguille de 25G est recommandée cependant dans notre étude, l'aiguille de 23G était nécessaire, la présence des microsphères rendant la solution visqueuse et son passage difficile au travers d'une aiguille de 25G.

#### **4.4.Administration du curcuma**

Des croquettes enrichies en curcuminoïdes étaient réalisées à partir d'une poudre alimentaire destinée aux rongeurs (SAFE, Augy, France), d'une solution aqueuse (Eau déminéralisée, PBS-Tween) et de gélules contenant 332mg de curcuminoïdes (Biocurcumax<sup>™</sup>, Anastro, Swizerland). La gélule était dissoute dans la solution aqueuse et cette solution était ajoutée à 664g de poudre alimentaire afin d'obtenir une pâte contenant 500mg de curcuminoïdes/kg. Un emporte-pièce permettait de découper la pâte et d'obtenir des croquettes de taille et de forme équivalente. Les croquettes étaient ensuite stockées sur une grille durant 48h dans un milieu sec afin qu'elles s'assèchent et soient assimilables *per os* par les souris.

Les animaux des groupes « contrôle » et « rispéridone » étaient nourris avec des croquettes réalisées de manière identique sans l'ajout de curcuma à la solution aqueuse.

#### **4.5.Mesure de la quantité de curcuminoïdes contenue dans les gélules**

Selon la société, les gélules contenaient théoriquement 95% de curcuminoïdes. Pour confirmer ces informations, une chromatographie en phase liquide à haute performance par détection ultraviolet (CLHP-UV) a été réalisée. Le contenu des gélules était comparé à un extrait standard de curcumine, de desmethoxycurcumine et de bis-desmethoxycurcumine (Chromadex<sup>®</sup>, Irvine CA, USA). La concentration de ces trois principaux curcuminoïdes était mesurée par CLHP-UV (Wichitnithad W, Jongaroonngamsang N, Pummangura S, Rojsitthisak P. 2009).

#### **4.6.Détermination des prises alimentaire et pondérale**

La quantité de croquettes de chaque cage était pesée de manière hebdomadaire, puis divisée par 12 pour estimer la consommation moyenne par souris. La prise de poids des souris était évaluée par une pesée hebdomadaire.

#### **4.7.Détermination de la locomotricité spontanée**

Après 22 semaines de traitement, l'activité motrice spontanée des animaux était mesurée par un actimètre (Panlab, Barcelone Espagne). Cet appareil se présente sous la forme d'une cage de plexiglas de 45 x 45 x 35 cm équipée d'émetteurs et de capteurs à infrarouges qui permettent de calculer la distance parcourue (en cm), le nombre de redressements, le temps d'immobilité d'un animal (en s) et la vitesse moyenne de déplacement ( $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ). Cette activité locomotrice spontanée était mesurée durant 10 minutes et permettait d'évaluer le comportement exploratoire des animaux dans un milieu qui leur est inconnu.

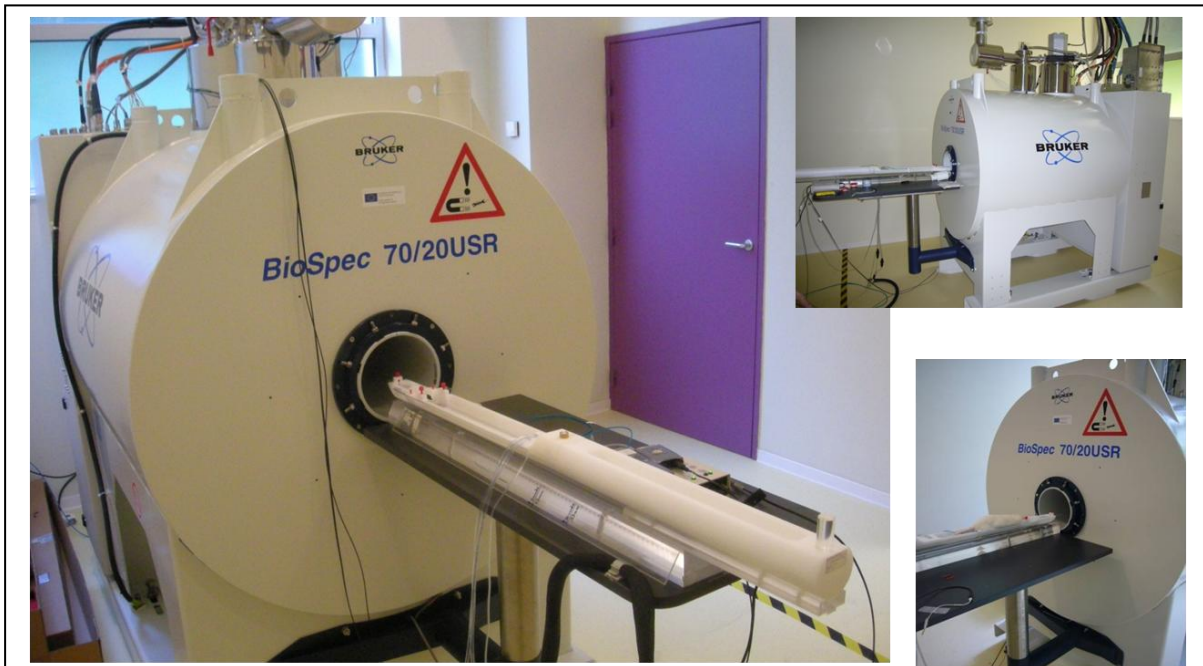
#### **4.8.Test de tolérance au glucose**

La tolérance au glucose de nos animaux a été mesurée après 6 heures de jeûne. Une solution de dextrose à 15% concentrée à 2g/kg était injectée en IP. Une goutte de sang était ensuite

prélevée au niveau de la veine caudale à 0, 10, 20, 30, 60, 90 et 120 minutes après injection du dextrose pour la mesure de la glycémie. Cette mesure était effectuée avec un appareil de type Accu-Check Active® (Roche Applied Science, Mannheim, Allemagne).

#### **4.9. Analyse in vivo de la masse grasse par les techniques d'IRM**

Les acquisitions d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique ont été réalisées sur une IRM 7T (Bruker, Biospec, Ettlingen, Allemagne) (Figure 40). Une antenne cylindrique émettrice réceptrice possédant un diamètre interne de 59mm était utilisée pour l'acquisition des images.



**Figure 40: IRM 7T Bruker Biospec.**  
Appareil d'IRM dédiée aux petits animaux vu sous différents angles.

##### **4.9.1. Préparation de l'animal**

Pour éviter tout mouvement de l'animal au cours de l'examen, une anesthésie par inhalation d'isoflurane était réalisée. L'animal était en premier lieu placé dans une boîte d'induction

dans laquelle il était soumis à un flux d'1L/min d'air concentré à 3% d'isoflurane. Une fois endormi, l'animal était positionné dans le lit de l'appareil où il recevait un flux continu d'isoflurane compris entre 1 et 1,5% en fonction de sa fréquence respiratoire. La température des animaux était maintenue à 37°C par la présence d'une couverture chauffante placée sur le dos de l'animal et la fréquence respiratoire était contrôlée par le positionnement d'un capteur de pression sous l'abdomen.

#### **4.9.2. Imagerie des tissus adipeux et hépatiques**

Toutes les séquences d'imagerie étaient synchronisées sur la respiration de l'animal afin de minimiser les flous cinétiques liés à la respiration. Une séquence rapide en écho de gradient permettait de contrôler le bon positionnement de l'animal au sein de l'appareil : TR/TE = 200/3 ms, FA (Flip Angle ou angle de bascule) = 30°.

Des acquisitions thoraco-abdominales étaient réalisées pour permettre une quantification des volumes du tissu hépatique et des tissus adipeux inguinaux (TAI), périrénaux (TAPR), périovarien (TAPO) et mésentériques (TAM ; Figure 41).

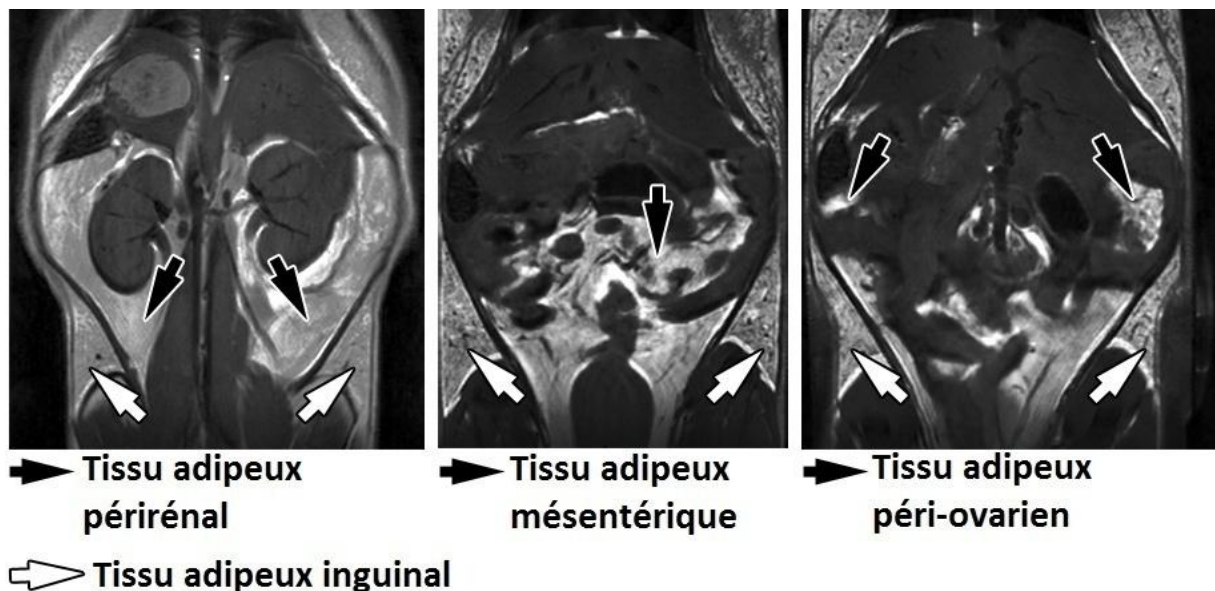


Figure 41: Coupes coronales montrant les différents tissus adipeux visualisés en imagerie T1



Des acquisitions en spin écho en pondération T1 et utilisant la séquence RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) étaient effectuées dans les plans axiaux et coronaux. Dans le plan axial, 18 coupes jointives de 2mm d'épaisseur permettaient de couvrir entièrement la région thoraco-abdominale, un champ de vue carré (FOV) de 3cm codé par une matrice carrée de 256 était utilisé. Dans le plan coronal, 14 coupes jointives de 1,5mm d'épaisseur, une FOV carrée de 3,6cm de côté ainsi qu'une matrice carrée de 256 étaient utilisées. Pour les deux séquences, le TR et le TE étaient respectivement de 400 et 9ms. (Tableau 10).

**Tableau 10: Paramètres d'acquisitions des séquences RARE pondérées T1**

	Paramètres de séquence			Paramètres de géométrie			
	TR (ms)	TE (ms)	Nex	FOV (cm)	Matrice	Nombre de coupes	Epaisseur de coupe (mm)
Axial	400	9	1	3,0 * 3,0	256 * 256	18	2,0
Coronal	400	9	2	3,6 * 3,6	256 * 256	14	1,5

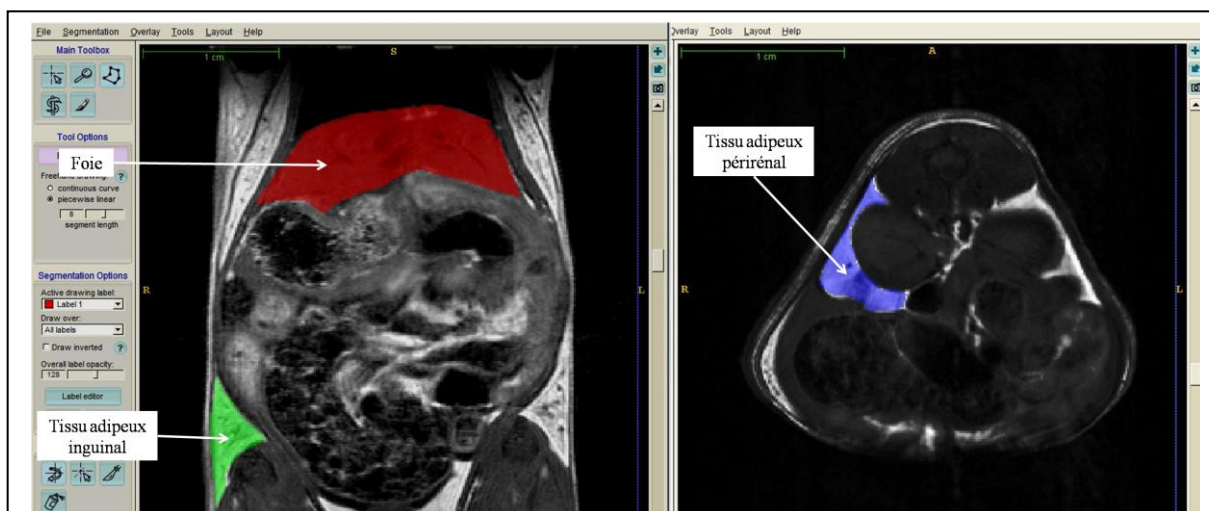
Nex : Nombre d'excitation

#### **4.9.3. Quantification des volumes des tissus adipeux et hépatiques**

Les volumes des TAPR, TAI, TAM et TAPO et hépatiques étaient déterminés par un contourage manuel sur le logiciel ITKSnap 2.2.0 (Yushkevich, Piven et al. 2006) (Figure 42).

La somme des volumes du TAPR, du TAM et du TAPO représentait le tissu adipeux viscéral total (TAV), tandis que le volume du TAI représentait le compartiment du tissu sous-cutané.

Les mesures de volumes des tissus étaient réalisées sur les coupes axiales et coronales afin de moyenner les valeurs des volumes des différents tissus recueillis sur les deux plans.



**Figure 42: Mesure des volumes de tissus adipeux et hépatique grâce au logiciel ITKSnap**

Le volume de chaque tissu était mesuré sur les plans coronaux et axiaux. Pour chaque tissu, une valeur moyenne était ensuite effectuée entre les volumes recueillis dans chaque plan.

**A gauche** : Exemple d'un contourage manuel des tissus adipeux inguinal et hépatique sur une coupe coronale.

**A droite** : Exemple d'un contourage manuel sur du tissu adipeux périrénal sur une coupe axiale.

#### 4.9.4. SRM hépatique

Les images hépatiques permettaient de positionner le voxel au sein du tissu hépatique. Le voxel était un cube de 3mm de côté placé au centre du foie et dans une région absente de gros vaisseaux pour éviter respectivement les perturbations du champ magnétique et la contribution des graisses sous-cutanées qui pourrait potentiellement biaiser le signal recueilli. Avant de réaliser les séquences de spectroscopie, le champ magnétique était homogénéisé au sein du voxel par un shim local du premier ordre jusqu'à atteindre une résolution spectrale inférieure à 50Hz.

La séquence de SRM utilisée était du type PRESS. Les séquences de SRM étaient elle aussi synchronisées sur la respiration afin de garantir que la mesure s'effectue bien au sein du tissu hépatique. Deux séquences de ce type étaient effectuées, la première était réalisée sans module de suppression du signal de l'eau et permettait de calculer la quantité de triglycérides intrahépatique, la seconde avec le module de suppression du signal de l'eau était utilisé et permettait d'accéder à la composition en acides gras du tissu hépatique.

- i. Les paramètres de la séquence PRESS sans suppression d'eau étaient les suivants :
  - a.  $TR / TE = 10000 / 20$  ms,  $N_{ex} = 1$
- ii. Les paramètres de la séquence PRESS avec suppression d'eau étaient les suivants :
  - a.  $TR / TE = 10000 / 20$  ms,  $N_{ex} = 64$ , la suppression d'eau était réalisée par le module VAPOR.

Dans les deux cas, la FID était acquise avec 2048 points et une bande passante de 4000Hz.

Le post-traitement était réalisé sur le logiciel topspin 2.0 (Bruker, Allemagne). Afin d'obtenir les spectres, les signaux recueillis des séquences avec et sans suppression d'eau étaient multipliés respectivement à une fonction exponentielle de 0,5Hz et de 3Hz suivie de l'application d'une transformée de Fourier. Concernant les deux types de spectres, les corrections de la phase et de la ligne de base étant des étapes critiques du post-traitement, elles étaient préférentiellement effectuées manuellement. L'amplitude des pics de chaque spectre était ensuite recueillie. L'utilisation d'un long TR, supérieur à 5 fois le T1 de l'eau évitait une correction T1 des valeurs obtenues.

#### **4.9.5. Détermination in vivo de la quantité de lipides intrahépatique**

La quantité de lipides intrahépatique était déterminée en utilisant les valeurs d'intensités des pics obtenues avec la séquence PRESS sans module de suppression d'eau. Le rapport entre la quantité de lipides (intensité du pic du groupement CH<sub>2</sub> de la chaîne aliphatique) et la quantité d'eau permettait le calcul du ratio hydrolipidique (HR).

$$HR = \left( \frac{I_{\text{méthylène}}}{I_{\text{eau}} + I_{\text{méthylène}}} \right) \times 100$$

#### **4.9.6. Détermination in vivo de la qualité des lipides intrahépatiques**

La méthode décrite par Johnson et ses collaborateurs (Johnson, Walton et al. 2008) était utilisée pour mesurer la proportion des différentes classes d'acides gras intrahépatique. Cette méthode de calcul permet d'estimer la proportion relative d'acides gras saturés, insaturés et polyinsaturés. La proportion de ces différents composés est représentée par le calcul de quatre index : L'index d'insaturation (UI : unsaturated index), l'index d'insaturation « surrogate » (UIs : Unsaturated Index surrogate), l'index de saturation (SI : Saturated Index) et l'index de polyinsaturation (PUI : PolyUnsaturated Index). Cette méthode utilise uniquement cinq des neuf pics caractéristiques du spectre des triglycérides (Figure 43 et tableau 11).

Les formules de calcul sont les suivantes :

$$UI = \frac{I_{\text{méthène}}}{I_{\text{méthène}} + I_{\text{allylique}} + I_{\text{méthylène}} + I_{\text{méthyle}}}$$

où  $I_{\text{méthène}}$ ,  $I_{\text{allylique}}$ ,  $I_{\text{méthylène}}$  et  $I_{\text{méthyle}}$  sont respectivement les amplitudes des pics relatifs aux groupements méthène, allylique et méthyle.

La proximité du pic d'eau (4,7ppm) avec celle du méthène (5,3ppm) peut affecter l'amplitude du pic de ce dernier. Johnson et ses collègues proposent une formule permettant de calculer le degré d'insaturation sans utiliser le pic de méthène. Ce nouvel index est appelé UIs (Unsaturated Index surrogate). Son calcul est basé sur le principe qu'au sein des acides gras monoinsaturés, le groupement méthène est toujours à côté d'un groupement allylique et chez les polyunsaturés, à côté d'un groupement allylique et diallylique.

La formule pour l'index UIs est la suivante :

$$UIs = \frac{I_{\text{allylique}} + I_{\text{diallylique}}}{I_{\text{allylique}} + I_{\text{diallylique}} + I_{\text{méthylène}} + I_{\text{méthyle}}}$$



**Tableau 11: Pics d'intérêt pour le calcul des différents indices**

Pics	Localisation (ppm)		Groupe ment Chimique
1	0,9	Méthyle	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -CH <sub>3</sub> -
2	1,3	Méthylène	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -CH <sub>3</sub> -
3	2,1	Allylique	-CH <sub>2</sub> -CH= CH-C H <sub>2</sub>
4	2,75	Diallylique	-CH= CH-C H <sub>2</sub> -CH= CH-
Eau	4,7	-	H <sub>2</sub> O
5	5,3	Oléfinique	-CH=CH-

#### **4.10. Analyses post-mortem**

Suite aux acquisitions d'IRM, les animaux étaient sacrifiés par une injection IP d'une dose létale de pentobarbital. Lors de l'autopsie, le sang, le foie et les graisses périovariennes et inguinales étaient prélevés. Les graisses étaient pesées puis directement plongés dans l'azote liquide en vue d'une quantification d'ARNm (ARN messenger). Le foie était divisé en trois parties pour respectivement réaliser les colorations histologiques, les dosages des ARNm et les dosages lipidiques.

##### **4.10.1. Détermination de la concentration des lipides sanguins**

Les taux plasmatiques de cholestérol totaux, de triglycérides et de HDL-c ont été mesurés par l'utilisation de kits commerciaux (BioMérieux, France). La quantité de Non-HDL-c a été calculée en soustrayant la quantité de HDL-c de celle du cholestérol total.

##### **4.10.2. Quantification post-mortem des lipides hépatiques**

###### Dosages biochimiques

L'analyse des lipides hépatiques de chaque échantillon a été réalisée en utilisant des tissus de foies congelés, lesquels étaient homogénéisés dans un 1mL de tampon constitué de 250mM de sucrose, de 2mM d'EDTA et de 10mM de Tris, suivi de cycles de congélation –décongélation et de trois passages à travers une aiguille de 27 gauges et d'un dernier cycle de congélation – décongélation afin de s'assurer de la lyse complète des cellules. Le taux ou concentration de

protéines était déterminé par la méthode BCA (BiCinchoninic Acid) et les taux de triglycérides et de cholestérol étaient mesurés grâce à des kits commerciaux.

#### Analyse histologique des lipides hépatiques

La quantification des lipides hépatiques en histologie a été effectuée à partir de coupes colorées à l'huile rouge (ORO : Oil Red'O). Suite à l'autopsie, les foies étaient mis en solution durant une nuit dans à 4% de para formaldéhyde puis une seconde nuit dans une solution de sucrose pour assurer une meilleure cryopréservation par déshydratation du tissu. L'analyse des dépôts lipidiques a été effectuée sur des coupes congelées de 7µm d'épaisseur, une contre coloration à l'hématoxyline était utilisée pour la coloration des noyaux des cellules. La quantité de gouttelette était calculée avec le logiciel image J (1.43, Wayne Rasband, NIH, USA). Un seuillage adéquat de l'intensité des pixels permettait d'isoler la coloration rouge des gouttelettes lipidiques des noyaux et des espaces extracellulaires. Les résultats étaient exprimés en pourcentage représentant la proportion d'occupation des gouttelettes par rapport à la surface totale de la coupe.

#### **4.10.3. Extraction d'ARN hépatique et quantification par RT PCR**

Les ARN totaux étaient extraits du foie par une solution d'isothiocyanate de guanidinium et de phénol chloroforme (Chomczynski P, Sacchi N. 1987). L'ADN complémentaire (ADNc) était obtenu par transcription inverse *via* le kit Superscript II (Applied Bioscience). Les taux d'ARNm ont été quantifiés par RT QPCR (Real Time Quantitative PolyChain Reaction) dans un volume de 20µL, comprenant 2µL d'ADNc en utilisant un kit DNA Master-Mix Syber Green II (Applied Biosystems, Courtaboeuf, France). Les taux d'ARNm étaient normalisés à

ceux des gènes de ménages (ubiquitaires). Les oligonucléotides utilisés ont été conçus sur le logiciel Primer Express (Applied Biosystem).

#### **4.11. Analyses statistiques**

Les résultats sont exprimés par la moyenne suivie de son écart-type (moyenne  $\pm$  écart-type).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel GraphPad (InStat version 3.00 for Windows 95, GraphPad Software, San Diego, California).

Une valeur de  $P < 0,05$  était considérée comme une différence significative.

Sur les figures et au sein des tableaux la significativité sera représentée de la manière suivante :

\* :  $P < 0,05$

\*\* :  $P < 0,01$

\*\*\* :  $P < 0,001$



Au cours de notre étude, les groupes étaient comparés deux à deux :

1. Contrôle *versus* Risperidone
2. Contrôle *versus* Curcuminoïdes
3. Risperidone *versus* Risperidone + Curcuminoïdes

Un test de normalité sur les données était réalisé afin de savoir si leur distribution suivait une loi normale.

- Si tel est le cas un t-test était réalisé.
- Dans le cas contraire un test de Mann-Whitney était effectué.

Pour les tests effectués sur la volumétrie des tissus et l'activité locomotrice spontanée, le poids des animaux était utilisé comme covariable afin de s'affranchir de l'influence de ce paramètre sur la valeur de ces données.

L'analyse statistique des prises de poids et alimentaires était réalisée par une ANOVA à deux voies suivie d'une comparaison multiple de Bonferroni

Enfin, la significativité des corrélations entre les différents paramètres étudiés était déterminée avec un test de Spearman.

## **Résultats**

Les résultats de cette étude sont scindés en trois parties. Dans la première partie, nous nous attacherons à définir l'impact de la rispéridone sur le métabolisme, puis dans la seconde partie, nous aborderons les effets d'un régime alimentaire supplémenté en curcuminoïdes et enfin la troisième partie sera consacrée à l'impact de ce régime lorsqu'il est ajouté à la rispéridone.

## **5.1. Effets de la rispéridone**

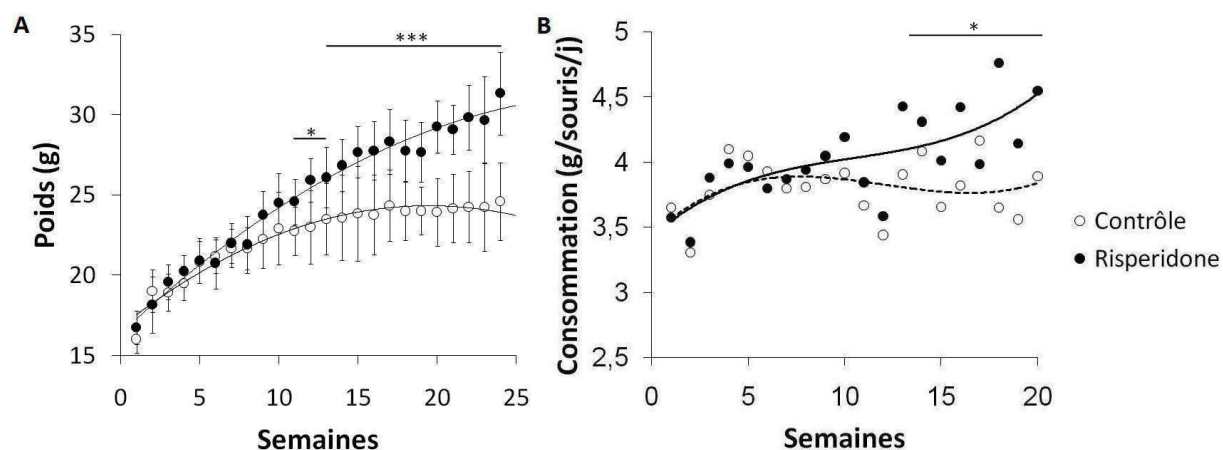
### **5.1.1. La prise de poids, prise alimentaire et activité locomotrice spontanée**

#### La prise de poids

En début d'expérience, la moyenne de la masse corporelle des animaux des deux groupes était équivalente (Contrôle :  $16,00 \pm 1,04\text{g}$  ; Rispéridone :  $15,75 \pm 1,21\text{g}$ ). Les courbes de poids se dissociaient à partir de la douzième semaine de traitement. En fin d'expérience, la moyenne de la masse corporelle de chaque groupe atteint  $24,25 \pm 2,00\text{g}$  pour le groupe contrôle et  $29,83 \pm 2,21\text{g}$  pour le groupe rispéridone (**Figure 44A**).

#### La prise alimentaire

De la semaine 1 à 12, il n'existait aucune différence sur la prise alimentaire entre les deux groupes. Les courbes de consommation se dissociaient à partir de la treizième semaine (**Figure 44B**).



**Figure 44: Effets de la rispéridone sur la prise de poids et prise alimentaire**

Un traitement à long terme par rispéridone entraînait une prise de poids (A) s'accompagnant d'une augmentation de la prise alimentaire (B)

### L'activité locomotrice spontanée

Les antipsychotiques agissent au niveau central et peuvent modifier l'activité motrice notamment par leur activité antagoniste sur les récepteurs D2. L'activité locomotrice spontanée a donc été évaluée. En comparaison des animaux contrôles, la rispéridone modifiait l'activité locomotrice spontanée des animaux. La distance parcourue ( $6300 \pm 687 \text{ cm}$  vs  $5041 \pm 688 \text{ cm}$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 24$ ), la vitesse moyenne ( $12,11 \pm 1,55 \text{ cm.s}^{-1}$  vs  $9,54 \pm 1,27 \text{ cm.s}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 24$ ) et le nombre de redressements étaient diminués ( $65,83 \pm 11,68$  vs  $29,17 \pm 10,07$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 24$ ; **Tableau 12**)

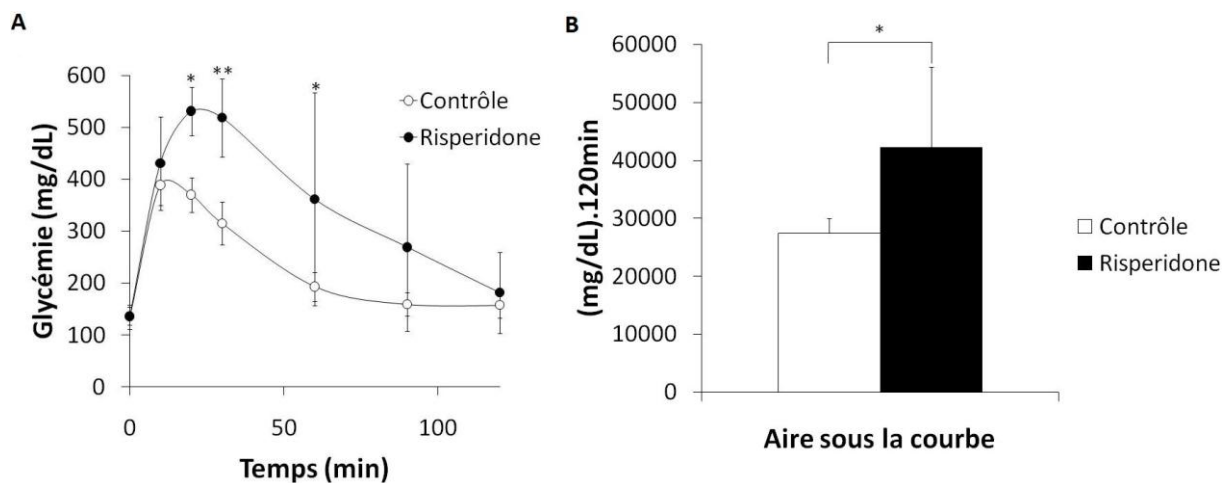
**Tableau 12 : Impact de la rispéridone sur l'activité locomotrice spontanée**

Paramètres:	Contrôle		Rispéridone		Significativité
	n	Moyenne $\pm$ SD	n	Moyenne $\pm$ SD	
Distance (cm)	12	6300 $\pm$ 687	12	5041 $\pm$ 688	S (P<0.001)
Vitesse moyenne (cm.s <sup>-1</sup> )	12	12.11 $\pm$ 1.55	12	9.54 $\pm$ 1.27	S (P<0.001)
Nombre de redressements	12	65.83 $\pm$ 11.68	12	29.17 $\pm$ 10.07	S (p<0.001)

En conclusion, sur le long terme la prise de poids induite par le traitement hebdomadaire à la rispéridone s'accompagnait d'une augmentation de l'appétit et d'une diminution de l'activité locomotrice spontanée.

### 5.1.2. Bilan sanguin

La dyslipidémie et l'intolérance au glucose sont souvent associées à l'obésité. Des bilans sanguins et des tests de tolérance au glucose ont alors été réalisés. Après 22 semaines de traitements, la glycémie à jeun ne présente aucune différence entre les deux groupes (**Figure 41A**). 20 minutes après l'injection de glucose jusqu'à 60 minutes des différences significatives étaient présentes. La glycémie était augmentée chez le groupe rispéridone comme en témoigne les valeurs des aires sous la courbe ( $27450 \pm 2534 \text{ mg/dL} \cdot 120 \text{ min}$  vs  $42280 \pm 13790 \text{ mg/dL} \cdot 120 \text{ min}$  ;  $p < 0,05$  ;  $n = 10$  ; **Figure 45B**).



**Figure 45: Impact de la rispéridone sur la tolérance au glucose**

Le traitement à la rispéridone entraînait une intolérance au glucose comme le démontre le test de tolérance au glucose (A) et le calcul des aires sous la courbe (B).

Les dosages plasmatiques révélèrent que la rispéridone augmentait le taux de non-HDLc ( $18,82 \pm 7,61 \text{ mg/dL}$  vs  $26,90 \pm 6,73 \text{ mg/dL}$  ;  $p < 0,05$  ;  $n = 24$ ). Cependant, elle n'affectait ni le taux d'HDLc ( $42,59 \pm 5,12 \text{ mg/dL}$  vs  $44,20 \pm 6,77 \text{ mg/dL}$  ;  $p > 0,05$  ;  $n = 24$ ) ni celui des triglycérides ( $66,21 \pm 11,18 \text{ mg/dL}$  vs  $78,07 \pm 30,07 \text{ mg/dL}$  ;  $p > 0,05$  ;  $n = 24$  ; **Tableau 13**).

**Tableau 13 : Impact de la rispéridone sur les taux lipidiques plasmatiques**

Paramètres: (mg/dL)	Contrôle		Rispéridone		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Triglycérides	12	66,21±11,18	12	78,07±30,07	NS
HDLc	12	42,59±5,12	12	44,20±6,77	NS
Non-HDLc	12	18.82±7.61	12	26,90±6,73	S (p<0,01)

### ***5.1.3. Poids et volumes des compartiments adipeux***

L'excès de tissu adipeux au niveau viscéral joue un rôle central dans la physiopathologie du syndrome métabolique, elle appartient notamment aux critères le définissant. Afin de déterminer si la prise de poids induite par la rispéridone était accompagnée d'une augmentation de cette masse grasse. Les volumes des différents compartiments de tissus adipeux étaient quantifiés à partir des images T1. La rispéridone entraînait une augmentation du volume de graisse viscérale (Contrôle : 317,87±122,50mm<sup>3</sup> ; Rispéridone : 1100,09±361,90mm<sup>3</sup> ; p<0,01 ; n=24) et du volume de graisse sous-cutané (Contrôle : 232,40±35,87mm<sup>3</sup> ; Rispéridone : 544,20±133,40mm<sup>3</sup> ; p<0,01 ; n=24 ; **Tableau 14**). Les données autopsiques étaient en adéquation avec ces résultats puisque la pesée des tissus adipeux révélait une augmentation des poids du tissu adipeux inguinal (Contrôle : 0,27±0,10g ; Rispéridone : 0,74±0,45g ; p<0,01 ; n=24) et du tissu adipeux péri-ovarien (Contrôle : 0,26±0,07g ; Rispéridone : 0,97±0,43g ; p<0,01 ; n=24 ; **Tableau 15**)

**Tableau 14: Impact de la rispéridone sur les volumes du foie et des compartiments adipeux**

Volumes (mm <sup>3</sup> ):	Contrôle		Rispéridone		Significativité	
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD		
Foie	12	635,74±51,96	12	702,77±33,57	S (p<0,01)	
Compartiments viscéraux	TAPO	12	26,97±6,09	12	73,69±18,62	S (p<0,01)
	TAM	12	139,10±96,45	12	494,20±181,10	S (p<0,01)
	TAPR	12	151,80±29,99	12	532,20±179,20	S (p<0,01)
	TAV total	12	317,87±122,50	12	1100,09±361,90	S (p<0,01)
Graisse sous-cutanée	TAI	12	232,40±35,87	12	544,20±133,40	S (p<0,01)

TAPO (Tissus Adipeux PériOvarien) ; TAM (Tissus Adipeux Mésentérique) ; TAPR (Tissus Adipeux PériRénal) ; TAV (Tissus Adipeux Viscéral) ; TAI (Tissus Adipeux Inguinal)

Il existe un lien étroit entre l'excès de tissu adipeux viscéral et la présence d'une stéatose hépatique. Par conséquent, nous nous sommes intéressés métabolisme hépatique.

#### 5.1.4. Poids et volumes du foie

Suite aux autopsies, les foies ont été prélevés et pesés. En comparaison du groupe contrôle, la rispéridone augmentait de manière significative la masse du foie (1,50±0,16g vs 1,10±0,14g ; p <0,001 ; n=24 ; **Tableau 15**). Les analyses des images T1 confirmèrent cette hépatomégalie (702,77±33,57 mm<sup>3</sup> vs, 635,74±51,96 mm<sup>3</sup> ; p<0,01 ; n=24 ; **Tableau 14**).

**Tableau 15: Impact de la rispéridone sur le poids du foie et des tissus adipeux**

Poids des tissus (g):	Contrôle		Rispéridone		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Foie	12	1,10±0,14	12	1,50±0,16	S (p<0,05)
TAI	12	0,27±0,10	12	0,74±0,45	S (p<0,001)
TAPO	12	0,26±0,07	12	0,97±0,43	S (p<0,01)

L'ensemble des volumes étaient parfaitement corrélés aux poids de ces mêmes tissus prélevés lors de l'autopsie (**Tableau 16**). Le volume de tissu adipeux viscéral était corrélé aux résultats du test de tolérance au glucose (Facteur de corrélation factor=0,867 ; p<0.001 ; n=20 ; **Tableau 16**). Les résultats de ces corrélations suggèrent que la volumétrie T1 est assez

précise pour estimer la quantité de graisse *in vivo* et qu'ils permettent de refléter le lien existant entre le statut glycémique et la quantité de masse grasse viscérale.

**Tableau 16: Corrélations relatives aux volumes**

<b>Corrélations:</b>		n	R <sup>2</sup>	Facteur de corrélation	Significativité
Poids - Volumes des tissus	Foie	24	0,455	0,615	S (p<0.05)
	TPO	24	0,820	0,839	S (p<0.01)
	TAI	24	0,739	0,874	S (p<0.01)
AUC - Volumes des tissus	Foie	10	0.08	0.406	NS
	TAV	10	0.349	0.867	S (p<0.001)
	TAI	10	0,269	0,772	S (p<0.001)

### **5.1.5. Inflammation hépatique**

L'inflammation joue un rôle déclencheur et potentialisateur dans l'induction de la stéatose hépatique. Les taux plasmatiques d'ALAT et d'ASAT étaient plus élevés chez les animaux sous rispéridone que chez les animaux contrôles. Les valeurs étaient respectivement de (66,56±24,11U/L vs 43,51±22,34 U/L ; p<0,05 ; n=23) et de (159,5±65,05U/L vs 108,6±35,69 U/L ; p<0,05 ; n=22 ; **Tableau 17**). En comparaison des animaux contrôles, la quantité ARNm codant le gène de NFκB était augmentée chez les animaux traités par rispéridone (100,00±62,78% vs 413,50±261,20% ; p<0,01 ; n=21). La rispéridone augmentait également l'expression du gène de TNFα (100±52,27% vs 515±487% ; p<0,05 ; n=21 ; **Tableau 17**).



**Tableau 17: Impact de la rispéridone sur l'inflammation hépatique**

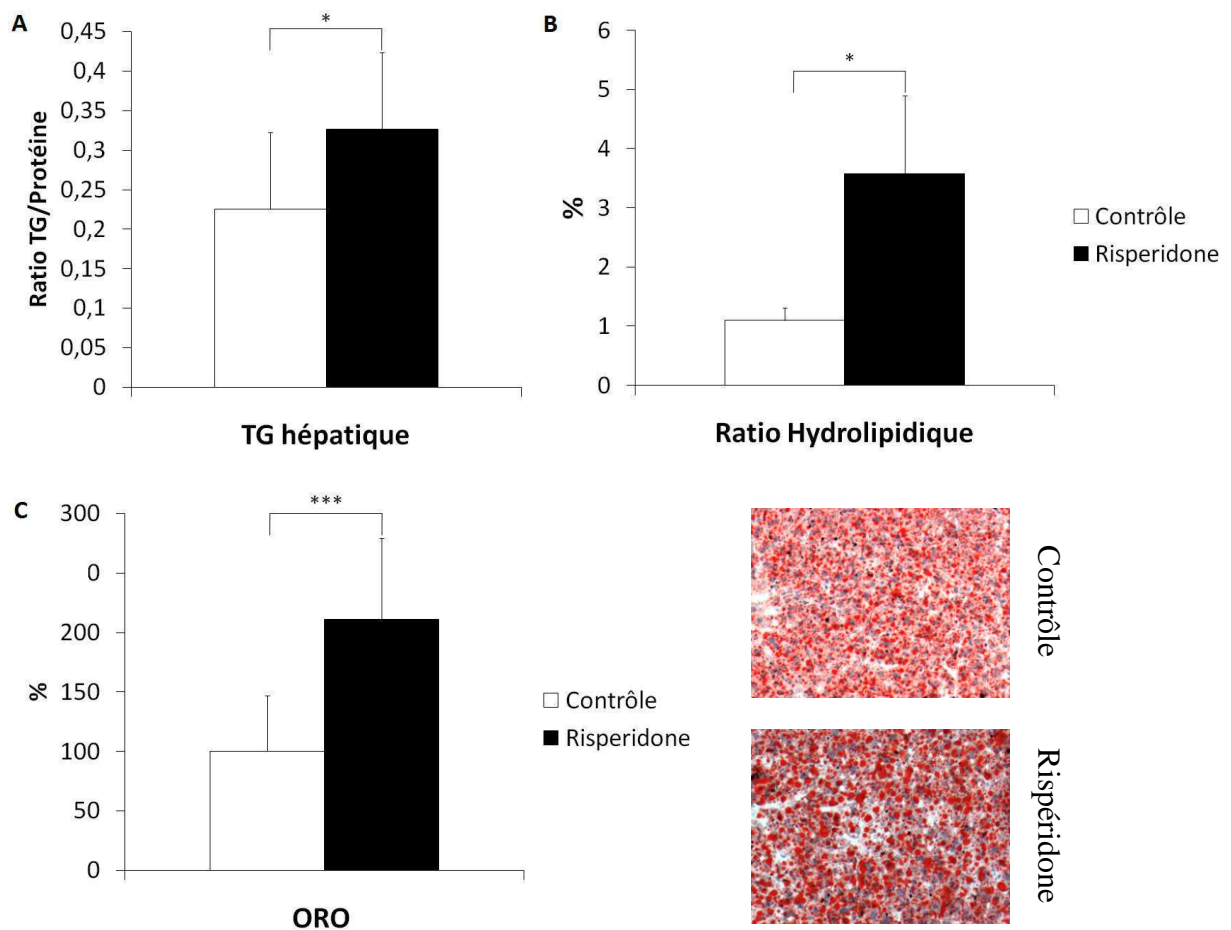
Paramètres hépatiques	Contrôle		Rispéridone		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
ALAT (U/L)	11	43,51±22,34	12	66,56±24,11	S (p<0,05)
ASAT (U/L)	11	108,60±35,69	11	159,50±65,05	S (p<0,05)
NFκB (%)	11	100,00±62,78	10	413,50±261,20	S (p<0,01)
TNFα (%)	11	100,00±52,27	10	515,30±487,00	S (p<0,05)

### 5.1.6. Quantification du dépôt de graisse hépatique

La stéatose hépatique est l'une des complications associées à un excès de graisse viscérale. La quantité de graisse hépatique a été évaluée *post mortem* par un dosage biochimique, les ratios TG/protéines étaient les suivants : (Rispéridone : 0,327±0,096 vs Contrôle : 0,225±0,097 ; p<0,05 ; n=24 ; **figure 46A**) et par une coloration ORO (100,00±46,58% vs 210,96±68,19% ; p<0,001 ; n=21 ; **figure 46C**).

L'importance du dépôt lipidique hépatique a aussi été évaluée par la SRM, outil permettant d'obtenir *in vivo* de potentiels biomarqueurs de manière non invasive. Les valeurs du ratio hydrolipidique hépatique étaient significativement plus élevés chez les animaux sous rispéridone (3,57±1,26% vs 1,10±0,20% ; p<0,001 ; n=24 ; **figure 46B**). Ces résultats étaient en accord avec les dosages biochimiques et histologiques présentés ci-dessus. Des corrélations ont ainsi pu être établies d'une part entre les valeurs de HR et le ratio TG/protéines (Facteur de corrélation =0,798 ; p<0,001 ; n=24) et d'autre part avec les valeurs de colorations à l'huile rouge (Facteur de corrélation =0,747 ; p<0,01 ; n = 20 ; **Tableau 18**). Ces résultats confirment la fiabilité de la SRM pour la quantification des graisses ectopiques. De plus, des rapprochements entre les résultats de SRM, d'IRM et des données *post-mortem* ont été établis. Le ratio hydrolipidique était ainsi corrélé au volume du compartiment adipeux viscéral (Facteur de corrélation=0,798 ; p<0,001 ; n=24) au poids de l'animal (Facteur de corrélation=0,859 ; p<0,001 ; n=24 ; **Tableau 18**). Ces corrélations mettent en avant les liens qui existent entre la prise de poids, la masse grasse viscérale et le dépôt de

graisse ectopique au niveau hépatique. Tout comme avec la volumétrie T1, les résultats de ces corrélations soulignent la précision de la SRM mais aussi sa sensibilité puisque cette technique est capable de distinguer les deux groupes animaux par leur quantité de lipide et ce malgré la faible quantité. ( $3,57 \pm 1,26\%$  vs  $1,10 \pm 0,20\%$  ;  $p < 0,001$  ;  $n = 24$  ; **Figure 46B**).

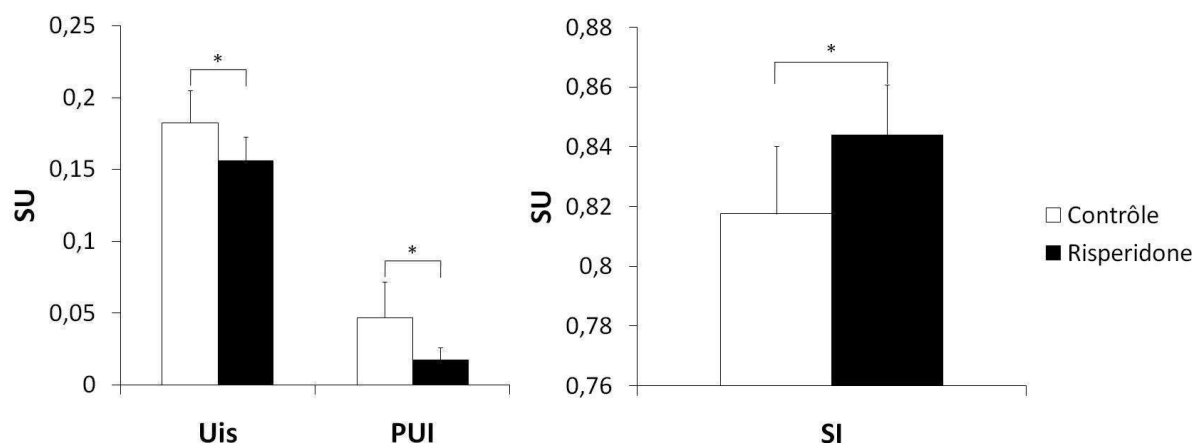


**Figure 46: Quantification des triglycérides hépatiques.**

Le traitement par rispéridone augmentait la quantité de triglycérides hépatiques. Ces résultats étaient confirmés par dosage biochimique (A), par SRM (B) et par coloration ORO (C). A droite exemple de coloration ORO chez un animal contrôle (haut) et chez un animal sous rispéridone (bas).

### 5.1.7. Détermination in vivo de la qualité des lipides hépatiques

La qualité des lipides est aussi importante que leur quantité, puisque la baisse du taux d'acides gras polyinsaturés associée à une hausse des acides gras saturés est un facteur aggravant de la stéatose. En comparaison du groupe contrôle, la rispéridone modifiait les index UIs (Unsaturated Index surrogate ; (Rispéridone:  $0,156 \pm 0,016$  vs Contrôle:  $0,182 \pm 0,021$  ;  $p < 0,01$  ;  $n=20$ )), SI (Saturated Index ; Rispéridone:  $0,844 \pm 0,016$  vs Contrôle:  $0,818 \pm 0,021$  ;  $p < 0,05$  ;  $n=20$ ) et PUI (PolyUnsaturated Index ; Rispéridone:  $0,017 \pm 0,008$  vs Contrôle:  $0,047 \pm 0,023$  ;  $p < 0,001$  ;  $n=20$  ; **Figure 47**). Les valeurs de PUI étaient étroitement corrélées à celles du poids des animaux (Facteur de corrélation= $-0,868$ ,  $p < 0,001$  ;  $n=20$  ; **Tableau 17**) soulignant ainsi le lien entre surcharge pondérale et diminution de la proportion d'acides gras polyinsaturés.



**Figure 47: Effets de la rispéridone sur la qualité des lipides intrahépatique.**

La rispéridone induit une baisse du degré d'insaturation associée à une hausse du degré de saturation des lipides hépatiques.

**Tableau 18: Corrélations relatives à la SRM**

<b>Corrélations:</b>		n	R <sup>2</sup>	Facteur de corrélation	Significativité
HR - dosage hépatique	TG - protéine	24	0.440	0.798	S (p<0.001)
	ORO	20	0.695	0.747	S (p<0.01)
HR - TAV		24	0.610	0.798	S (p<0.001)
HR - poids des animaux		24	0.651	0.859	S (p<0.001)
HR - AUC		10	0.611	0.798	S (p<0.001)
PUI - Poids des animaux		20	0.399	-0.868	S (p<0.001)

La stéatose apparaît pathologique lorsque l'apport en acides gras (captage, lipogenèse ou alimentation) est supérieur à leur utilisation (lipolyse et sécrétion de VLDL). De plus chez les personnes souffrant d'obésité des gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique tels que FAS, SREBP1, ChREBP ou bien la GK sont surexprimées.

#### **5.1.8. Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse**

En comparaison du groupe contrôle, la rispéridone augmentait les expressions des ARNm de FAS (100±46,77% vs 246,00±119,30% ; p<0,01 ; n=19) et d'ACC1 (100,00±54,15% vs 165,80±65,86% ; p<0,05 ; n=20). En revanche, l'expression de SREBP1c (100,00±58,61% vs 129,20±94,25% ; p>0,05 ; n=20) et de PPARγ n'était pas affectée (100,00±89,30 vs 146,80±108,90% ; p>0,05 ; n=22 ; **Tableau 19**).

#### **5.1.9. Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse**

Le traitement par rispéridone induisait en comparaison du groupe contrôle une augmentation de l'expression des ARNm codant LPL (100,00±75,88% vs 216,00±147,10% ; p<0,05 ; n=21), et ACO (100,00±69,42% vs 215,50%±120,40% ; p<0,05 ; n=21 ; **Tableau 19**).

### **5.1.10. Modulation des gènes impliqués dans la cholestérogénèse**

Les animaux sous rispéridone possédaient une expression de SREBP2c (Contrôle : 100,00±49,35% ; Rispéridone : 262,30±207,20% ; p<0,05 ; n=19) augmentée en comparaison des animaux contrôles, cependant celle de HMGC<sub>o</sub>A n'était pas modifiée (Contrôle : 100,00±77,92% ; Rispéridone : 187,20 ± 140,50% ; p<0,05 ; n=22 ; **Tableau 19**).

### **5.1.11. Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique**

En comparaison du groupe contrôle, la rispéridone engendrait une surexpression des ARNm codant la GK (100,00±74,17% vs 384,30±381,00% ; p<0,05 ; n=22) et CHREBP (100,00±55,50% vs 189±109,30% ; p<0,05 ; n=23 ; **Tableau 19**).

**Tableau 19: Impact de la rispéridone sur l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique**

	ARNm dosé	Contrôle		Rispéridone		Significativité
		n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Lipogénèse	FAS	9	100,00±46,77	10	246,00±119,30	S (p<0,01)
	ACC1	10	100,00±54,15	10	165,80±65,86	S (p<0,05)
	SREBP1	10	100,00±58,61	10	129,20±94,25	NS
	PPAR $\gamma$	10	100,00±89,33	12	146,80±108,90	NS
Lipolyse	LPL	11	100,00±75,88	10	216,00±147,10	S (p<0,05)
	ACO	10	100,00±69,42	11	215,50±12,04	S (p<0,05)
Cholestérogénèse	SREBP2	9	100,00±49,35	10	262,30±207,20	S (p<0,05)
	HMGC <sub>o</sub> A	11	100,00±77,92	11	187,20±140,50	NS
Métabolisme glucidique	GK	11	100,00±74,17	11	384,30±381,00	S (p<0,05)
	CHREBP	11	100,00±55,50	12	189,50±109,30	S (p<0,05)

### **5.1.12. Bilan des effets d'un traitement hebdomadaire à long terme par rispéridone**

Dans cette première partie, il a été mis en évidence qu'un traitement à long terme engendrait une prise de poids associée à un dépôt de graisse hépatique et à des symptômes composant le syndrome métabolique tels que l'hyperglycémie, la dyslipidémie, l'augmentation du volume de graisse viscéral. Ces modifications étaient accompagnées d'une augmentation de l'appétit et d'une diminution des paramètres de locomotion spontanée. Le métabolisme gluco-lipidique

était aussi affecté par le traitement comme le révèle la surexpression des ARNm de FAS, d'ACC1, de LPL, de SREBP2c, GK et de CHREBP.

Le second aspect de cette première partie des résultats concerne les techniques de résonance magnétique. En effet, d'une part l'analyse des images T1 a permis de distinguer les deux groupes par la quantification de leurs volumes hépatique et de leurs tissus adipeux. De plus, l'analyse spectroscopique des dépôts de graisse hépatique a permis aussi de discerner ces deux groupes malgré la faible quantité de graisse présente au sein de ce tissu. Ces résultats montrent la sensibilité et la fiabilité des techniques de résonance magnétique dans la quantification des dépôts de graisse qu'ils soient ectopiques ou non.

Ce modèle murin et les techniques de résonance magnétique offrent donc des perspectives de mesures de l'impact d'un agent pharmacologique ajouté en complément du médicament. Dans le but de contrebalancer les effets indésirables de la rispéridone. Dans notre étude, les animaux ont été nourris durant le traitement avec une alimentation enrichie en curcuminoïdes.

## **5.2. Effets des curcuminoïdes sur le métabolisme**

### **5.2.1. Généralités sur le curcuma**

Le curcuma est une épice indienne appartenant à la famille du gingembre. Outre son utilisation comme épice, le curcuma est utilisé dans la médecine traditionnelle indienne dans le traitement de diverses pathologies telles que l'arthrite, les ulcères, les jaunisses ou le psoriasis (Singh 2007). La consommation de cette épice peut atteindre 1,5g par personne et par jour dans certaine communauté d'Asie du sud-est et sans effet indésirables visibles (Eigner and Scholz 1999).

La curcumine ou diféruoylméthane est le pigment principal du curcuma (*Curcuma longa*), elle représente de 2 à 8% de la préparation et est généralement considéré comme le composé le plus actif (Shishodia, Sethi et al. 2005). Outre la curcumine, la déméthoxycurcumine, la

bis-déméthoxycurcumine et la cyclocurcumine sont les principaux curcuminoïdes contenus dans le curcuma (Kiuchi, Goto et al. 1993). Les régimes diététiques enrichis en curcuma sont connus pour posséder des effets antioxydants, anti-inflammatoires (Quiles, Mesa et al. 2002) et anti cancérigènes (Huang, Newmark et al. 1997; Samaha, Kelloff et al. 1997).

La première étude publiée relative aux effets du curcuma date de 80 ans (Oppenheimer 1937). Dans les années 1970 il a été décrit qu'une nourriture riche en curcuma (500-1000mg/kg) réduisait le cholestérol hépatique chez le rat (Rao, Sekhara et al. 1970). A la fin des années 80, une étude toujours menée chez le rat montre qu'une alimentation supplémentée avec 250mg/kg de curcuma durant quatre semaines permettait de réduire le poids des animaux, le poids du foie, et les taux des triglycérides et acide gras libres plasmatiques (Srinivasan and Satyanarayana 1989). De nombreuses études précliniques ont démontré l'effet bénéfique des curcuminoïdes sur des modèles murins d'obésité et / ou de diabète. L'ajout de curcuminoïdes à une alimentation riche en graisse permet de diminuer la prise de poids et la masse grasse sans modification de la prise alimentaire (Ejaz, Wu et al. 2009). Ces effets étaient associés à une diminution de l'inflammation hépatique et adipocytaire couplée à une amélioration de la tolérance au glucose et à l'insuline (Weisberg, Leibel et al. 2008). L'ensemble de ces données suggèrent que les curcuminoïdes peuvent potentiellement prévenir certains troubles liés à la prise d'antipsychotique.

Les parties suivantes présentent l'impact d'un régime alimentaire supplémenté en curcuminoïdes.

### **5.2.2. Concentration des gélules en curcuminoïdes et doses de curcuminoïdes ingérées**

Afin de déterminer la dose théorique ingérée par nos animaux la quantité de curcuminoïdes au sein des gélules à été mesuré. La quantité de curcumine, de desmethoxycurcumine et de bis-desmethoxycurcumine dans les gélules étaient respectivement de 47,5%, 8,9% et 0,8%, au total les curcuminoïdes représentaient donc 57,2% du contenu de la gélule. En prenant en compte la prise alimentaire moyenne et le poids moyen des animaux du groupe curcuminoïdes, une estimation des doses ingérées a pu être rapportée au poids des souris. Les animaux consommaient donc une dose moyenne de curcuminoïdes, de curcumine, de desmethoxycurcumine et de bis –desmethoxycurcumine de 0,047, 0,039, 0,007 et 0,0007 mg/g (souris)/jour.

### **5.2.3. La prise de poids, la prise alimentaire et l'activité locomotrice spontanée**

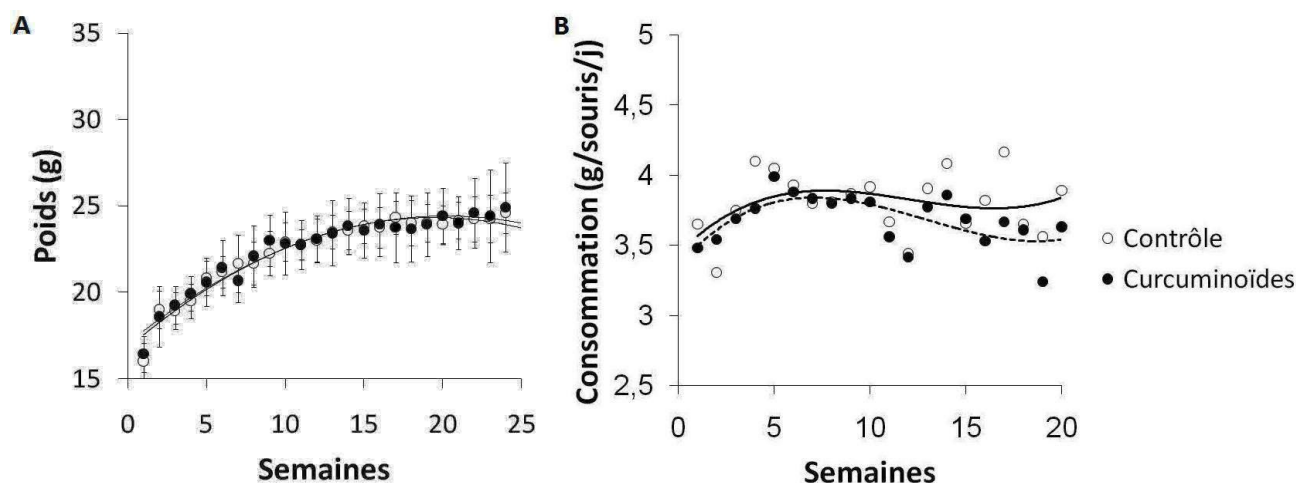
#### **La prise de poids**

L'évolution de la prise de poids entre les animaux contrôle et sous curcuminoïdes durant les 24 semaines de l'expérience était équivalente. Une alimentation enrichie en curcuminoïdes ne modifiait par la prise de poids des animaux (**Figure 48A**).

#### **La prise alimentaire**

L'ajout de curcuminoïdes à la nourriture ne modifiait pas la prise alimentaire de ces derniers. La prise alimentaire entre les animaux sous régimes standard et ceux sous curcuminoïdes était équivalente. (**Figure 48B**).





**Figure 48: Influence des curcuminoïdes sur les prises de poids et alimentaire**

La prise *per os* de curcuminoïdes ne modifiait ni la prise de poids (A) ni la prise alimentaire (B)

### L'activité locomotrice spontanée

En comparaison du groupe contrôle, les curcuminoïdes ne modifiaient pas l'activité locomotrice spontanée des animaux. La distance parcourue par ces derniers étaient de ( $6300 \pm 687$  vs  $6253 \pm 530$  cm ;  $n=24$  ;  $p>0,05$ ), leur vitesse moyenne de ( $12,11 \pm 1,55$  cm.s<sup>-1</sup> vs  $12,01 \pm 1,07$  cm.s<sup>-1</sup> ;  $n=24$  ;  $p>0,05$ ) et leur nombre de redressements étaient de ( $65,83 \pm 11,68$  vs  $64,83 \pm 21,64$  ;  $n=24$  ;  $p>0,05$  ; **Tableau 20**)

**Tableau 20: Influence des curcuminoïdes sur l'activité locomotrice spontanée**

Paramètres:	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Distance (cm)	12	6300±687	12	6253±530	NS
Vitesse moyenne (cm.s <sup>-1</sup> )	12	12,11±1,55	12	12,01±1,07	NS
Nombre de redressements	12	65,83±11,68	12	64,83±21,64	NS

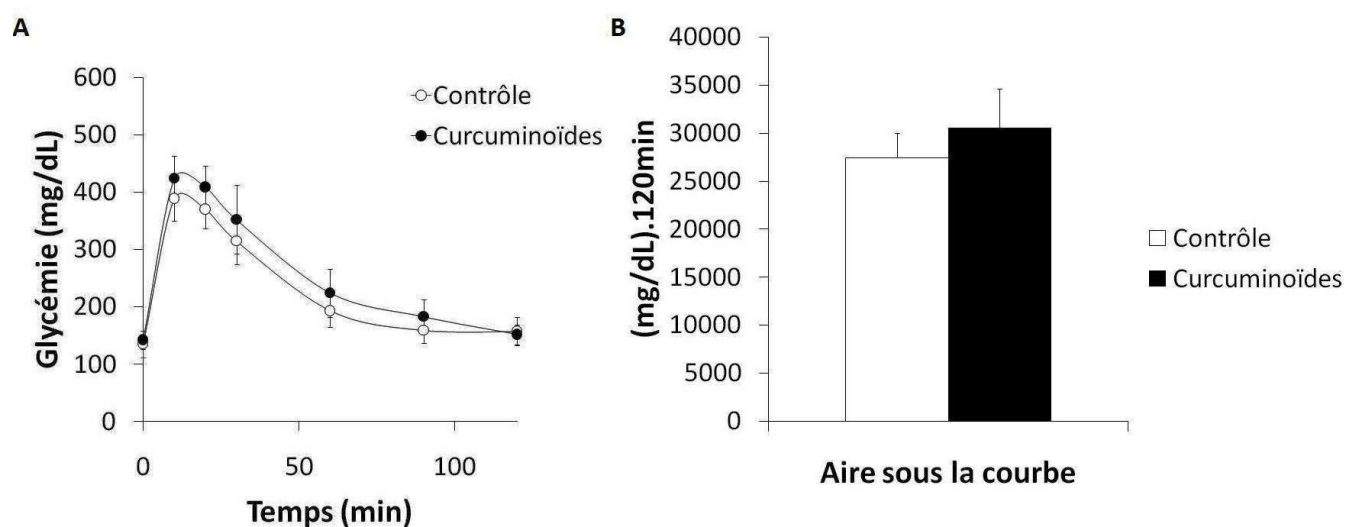
#### 5.2.4. Bilan sanguin

En comparaison d'une alimentation standard, un régime enrichi en curcuminoïdes diminuait le taux plasmatique en triglycérides ( $66,21 \pm 11,18 \text{ mg/dL}$  vs  $56,14 \pm 5,97 \text{ mg/dL}$  ;  $n=24$  ;  $p < 0,05$ ), mais aucune influence sur les taux d'HDLc n'était observée ( $42,59 \pm 5,12 \text{ mg/dL}$  vs  $43,38 \pm 2,15 \text{ mg/dL}$  ;  $n=24$  ;  $p > 0,05$ ) et de non HDLc ( $18,82 \pm 7,61 \text{ mg/dL}$  vs  $17,60 \pm 5,25 \text{ mg/dL}$  ;  $n=24$  ;  $p > 0,05$ ) (**Tableau 21**).

**Tableau 21: Influence des curcuminoïdes sur les taux de lipides plasmatiques**

Paramètres: (mg/dL)	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité
	n	Moyenne $\pm$ SD	n	Moyenne $\pm$ SD	
Triglycérides	12	66,21 $\pm$ 11,18	12	56,14 $\pm$ 5,97	S ( $p < 0.05$ )
HDLc	12	42,59 $\pm$ 5,12	12	43,38 $\pm$ 2,15	NS
Non-HDLc	12	18.82 $\pm$ 7.61	12	17,60 $\pm$ 5,25	NS

Concernant la glycémie, les animaux qu'ils soient ou non sous curcuminoïdes possédaient une glycémie à jeun identique (Contrôle :  $134,4 \pm 23,78 \text{ mg/dL}$  vs Curcuminoïdes :  $141,8 \pm 15,61 \text{ mg/dL}$  ;  $n=11$  ;  $p>0,05$ ). Le test de tolérance au glucose ne révélait aucune influence des curcuminoïdes sur son assimilation. Les valeurs des aires sous la courbe étaient équivalentes entre les deux groupes (**Figure 49A**) : (Contrôle :  $27453 \pm 2534 \text{ mg/dL} \cdot 120 \text{ min}$  vs Curcuminoïdes :  $30548 \pm 4088 \text{ mg/dL} \cdot 120 \text{ min}$  ;  $n=11$  ;  $p>0,05$  ; **Figure 49B**).



**Figure 49: Influence d'un régime enrichi en curcuminoïdes sur la tolérance au glucose**  
Un régime enrichi en curcuminoïdes ne modifiait pas l'assimilation du glucose

### 5.2.5. Poids et volumes des compartiments adipeux

Les volumes des masses grasses sous-cutanées et viscérales étaient augmentés par l'alimentation supplémentée en curcuminoïdes, les valeurs respectives de ces deux compartiments étaient les suivantes : (Contrôle :  $232,40 \pm 35,87 \text{ mm}^3$  vs Curcuminoïdes :  $279,40 \pm 19,9 \text{ mm}^3$  ;  $n=18$  ;  $p<0,05$ ) et (Contrôle :  $317,87 \pm 122,50 \text{ mm}^3$  vs Curcuminoïdes :  $460,48 \pm 62,06 \pm 62,06 \text{ mm}^3$  ;  $n=18$  ;  $p<0,05$  ; **Tableau 221**). Les données autopsiques révélèrent que le poids du tissu adipeux inguinal chez le groupe curcuminoïdes était plus élevé que celui du groupe contrôle (Contrôle :  $0,27 \pm 0,10 \text{ g}$  vs Curcuminoïdes :  $0,37 \pm 0,09 \text{ g}$  ;  $n=24$  ;  $p<0,05$  ;

**Tableau 22**) ; Le poids du tissu adipeux péri-ovarien quant à lui était identique entre les deux groupes (Contrôle :  $0,26\pm 0,07g$  vs Curcuminoïdes :  $0,27\pm 0,06g$  ;  $n=24$  ;  $p>0,05$  ; **Tableau 23**)

**Tableau 22: Influence du régime enrichi en curcuminoïdes sur les volumes des tissus**

Volumes (mm <sup>3</sup> ):	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité	
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD		
Foie	12	635,70±51,96	6	622,70±36,90	NS	
Compartiments viscéraux	TAPO	12	26,97±6,09	6	46,48±18,11	S (p<0,05)
	TAM	12	139,10±96,45	6	225,60±57,92	NS
	TAPR	12	151,80±29,99	6	188,40±26,55	S (p<0,05)
	TAV total	12	317,87±122,50	6	460,48±62,06	S (p<0,05)
Graisse sous-cutané	TAI	12	232,40±35,87	6	279,40±19,9	S (p<0,05)

TAPO (Tissu Adipeux PériOvarien) ; TAM (Tissu Adipeux Mésentérique) ; TAPR (Tissu Adipeux PériRénal) ; TAV (Tissu Adipeux Viscéral) ; TAI (Tissu Adipeux Inguinal)

### 5.2.6. Poids et volumes du foie

Le régime enrichi en curcuminoïdes engendrait une diminution de la masse du foie ( $1,10\pm 0,14g$  vs  $0,95\pm 0,12g$  ;  $n=24$  ;  $p<0,05$  ; **Tableau 23**). Cette différence n'était pas mise en évidence par l'analyse volumétrique des images T1 ( $635,70\pm 51,96mm^3$  vs  $622,70\pm 36,90mm^3$  ;  $n=24$  ;  $p>0,05$ , **Tableau 22**)

**Tableau 23: Influence des curcuminoïdes sur le poids du foie et des tissus adipeux**

Poids des tissus (g):	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Foie	12	1,10±0,14	12	0,95±0,12	S (p<0,05)
TAI	12	0,27±0,10	12	0,37±0,09	S (p<0,01)
TAPO	12	0,26±0,07	12	0,27±0,06	NS

### 5.2.7. Inflammation hépatique

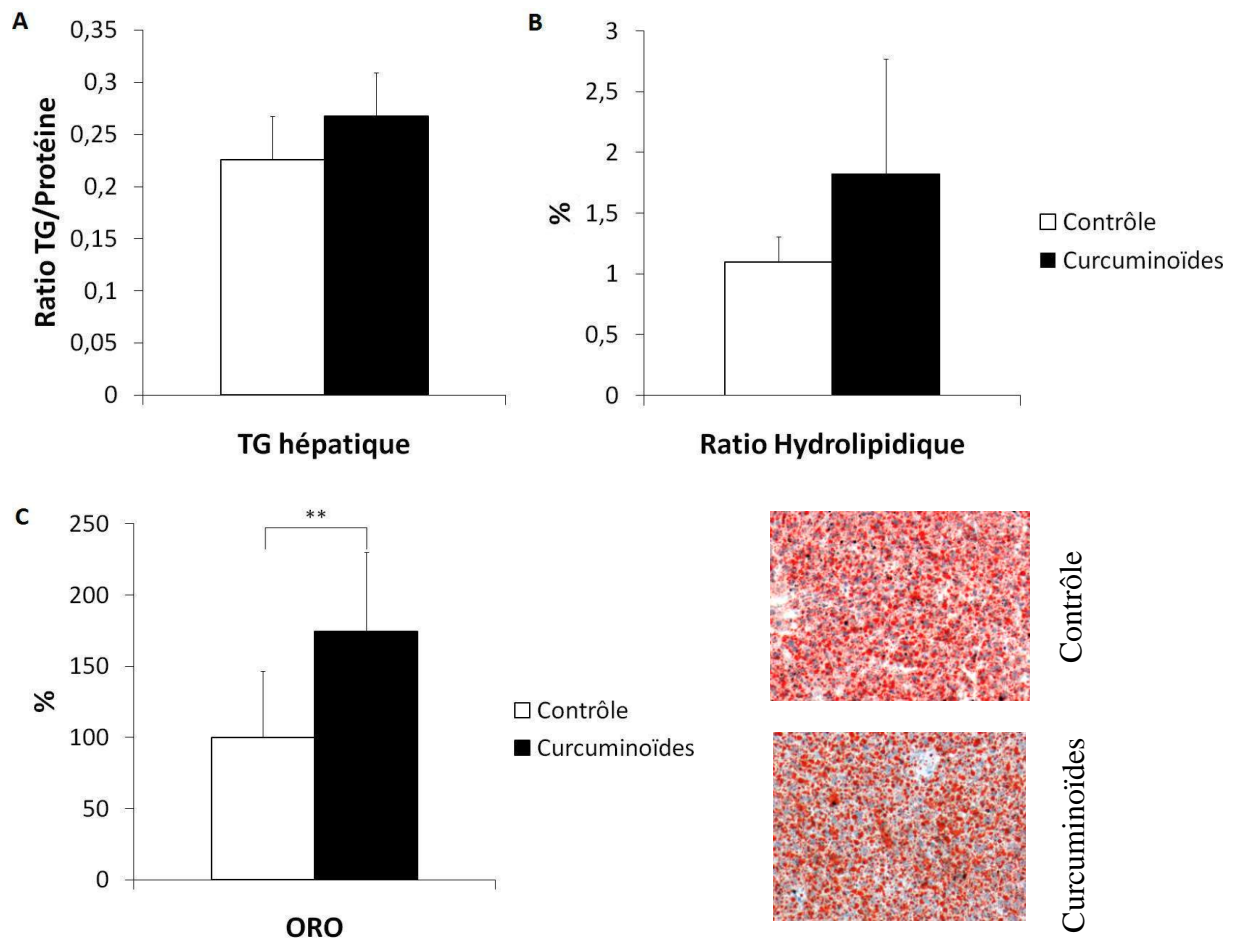
Les dosages d'ALAT et d'ASAT sont équivalents entre les deux groupes. Les curcuminoïdes n'influençaient pas le taux des transaminases, les valeurs d'ALAT et d'ASAT étaient respectivement les suivantes : (43,51±22,34U/L vs 31,36±10,71U/L ; p>0,05 ; n=23) et (108,6±35,69U/L vs 112,2±34,22U/L ; p>0,05 ; n=23 ; **Tableau 24**). L'expression de l'ARNm codant NFκB n'était pas modifiée (100,00±62,78% vs 90,59±86,16% ; n=23 ; p>0,05), cependant une augmentation de l'expression TNFα était présente (100,00±52,27 vs 239,80±161 ; n=22 ; p<0,05 ; **Tableau 24**)

**Tableau 24: Influence du régime enrichi en curcuminoïdes sur l'inflammation hépatique**

Paramètres hépatiques	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
ALAT (U/L)	11	43,51±22,34	12	31,36±10,71	NS
ASAT (U/L)	11	108,60±35,69	12	112,20±34,22	NS
NFκB (%)	11	100,00±62,78	12	90,59±86,16	NS
TNFα (%)	11	100,00±52,27	11	239,80±160,90	S (p<0,05)

### 5.2.8. Quantification du dépôt de graisse hépatique

Le ratio TG/protéine était équivalent entre les deux groupes (0,23±0,10 vs 0,27±0,04 ; p>0,05 ; n=24 ; **Figure 50A**). La quantification réalisée par la SRM ne mettait en évidence aucune différence entre les deux groupes, les valeurs des ratios hydrolipidiques étaient équivalentes (1,10±0,21% vs 1,82±0,94% ; n=18 ; p>0,05 ; n=18 ; **Figure 50B**). Ces deux méthodes indiquaient que les curcuminoïdes n'avaient aucune incidence sur la quantité de TG hépatique. Cependant, les mesures effectuées sur les coupes histologiques colorées à l'huile rouge révélaient une quantité de lipides plus importante chez les animaux sous curcuminoïdes (100±46,58% vs 174±55,63% ; n=21 ; p<0,01 ; **Figure 50C**).



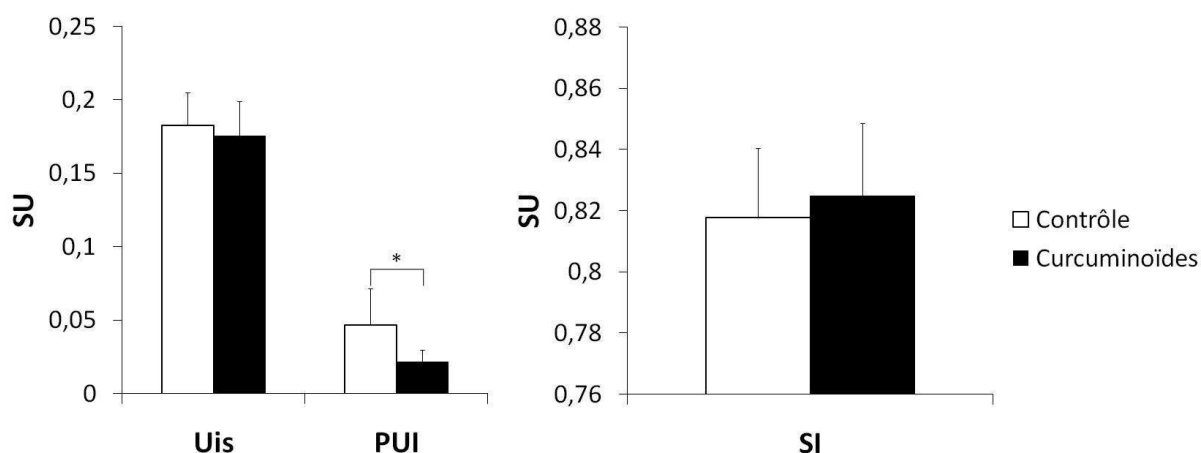
**Figure 50: Influence des curcuminoïdes sur la quantité de lipides intrahépatiques**

Uniquement la coloration ORO mettait en avant une augmentation de lipide intrahépatique chez les souris sous curcuminoïdes (C).

### 5.2.9. Détermination in vivo de la qualité des lipides hépatiques

Le régime enrichi en curcuminoïdes modifiait le degré d'insaturation des lipides hépatiques.

La valeur du PUI était diminuée chez les souris sous curcuminoïdes ( $0,047 \pm 0,025$  vs  $0,021 \pm 0,009$  ;  $p < 0,05$  ;  $n = 15$ ). Les deux autres indices quant à eux restaient inchangés, les valeurs d'UIs et de SI étaient respectivement les suivantes : ( $0,182 \pm 0,023$  vs  $0,175 \pm 0,024$  ;  $p > 0,05$  ;  $n = 15$ ) et ( $0,818 \pm 0,023$  vs  $0,825 \pm 0,024$  ;  $p > 0,05$  ;  $n = 15$ ). Le régime enrichi en curcuminoïdes modifiait le degré d'insaturation des lipides hépatiques (**Figure 51**).



**Figure 51: Influence des curcuminoïdes sur la qualité des lipides**

L'indice de polyinsaturation était diminué chez les souris sous curcuminoïdes ( $0,047 \pm 0,025$  vs  $0,021 \pm 0,009$  ;  $n=15$  ;  $p<0,05$ ).

#### **5.2.10. Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse**

En comparaison du groupe contrôle, le régime enrichi en curcuminoïdes entraînait une diminution de l'expression des ARNm codant FAS ( $100,00 \pm 46,77\%$  vs  $39,10 \pm 18,47$  ;  $p<0,01$  ;  $n=19$ ) SREBP1c ( $100,00 \pm 58,61\%$  vs  $49,60 \pm 16,86\%$  ;  $p<0,05$  ;  $n=20$ ), ACC1 ( $100,00 \pm 54,15\%$  vs  $57,86 \pm 36,40\%$  ;  $p<0,05$  ;  $n=21$ ) et PPAR $\gamma$  ( $100,00 \pm 89,30\%$  vs  $27,47 \pm 29,37\%$  ;  $p<0,01$  ;  $n=22$  ; **Tableau 24**).

#### **5.2.11. Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse**

Les expressions de LPL ( $100,00 \pm 75,88\%$  vs  $104,80 \pm 95,36\%$  ;  $p>0,05$  ;  $n=22$ ) et d'ACO ( $100,00 \pm 69,42\%$  vs  $83,92 \pm 36,71\%$  ;  $p>0,05$  ;  $n=21$  ; **Tableau 25**) restaient inchangées.

### 5.2.12. Modulation des gènes impliqués dans la cholesterogenèse

Ni l'expression de SREBP2c, ni celle d'HMGC<sub>o</sub>A n'étaient influencées par les curcuminoïdes, les valeurs étaient respectivement de (100,00±49,35% vs 96,36±58,68% ; p>0,05 ; n=20) et (100,00±77,92% vs 137,70±93,42% ; p>0,05 ; n=20 ; **Tableau 25**).

### 5.2.13. Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique

Les curcuminoïdes n'avaient aucune influence sur l'expression de la GK (100,00±74,17% vs 90,60±89,15% ; p>0,05 ; n=23) et de CHREBP (100,00±55,50% vs 114,90±91,56% ; p>0,05 ; n=22 ; **Tableau 25**).

**Tableau 25: Influence des curcuminoïdes sur l'expression des ARNm codant des gènes impliqués dans le métabolisme gluco-lipidique**

	ARNm dosé	Contrôle		Curcuminoïdes		Significativité
		n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Lipogenèse	FAS	9	100,00±46,77	10	39,10±18,47	S (p<0,01)
	ACC1	10	100,00±54,15	11	57,86±36,40	S (p<0,05)
	SREBP1	10	100,00±58,61	10	49,60±16,86	S (p<0,05)
	PPAR $\gamma$	10	100,00±89,33	12	27,47±29,37	S (p<0,01)
Lipolyse	LPL	11	100,00±75,88	11	104,80±95,36	NS
	ACO	10	100,00±69,42	11	83,92±36,71	NS
Cholesterogenèse	SREBP2	9	100,00±49,35	11	96,36±58,68	NS
	HMGC <sub>o</sub> A	11	100,00±77,92	9	137,70±93,42	NS
Métabolisme glucidique	GK	11	100,00±74,17	12	90,60±89,15	NS
	CHREBP	11	100,00±55,50	11	114,90±91,56	NS

### 5.2.14. Bilans de l'action d'un régime enrichi en curcuminoïdes sur le métabolisme gluco-lipidique

Le régime en curcuminoïdes n'influe ni l'évolution de la courbe de poids, ni la prise alimentaire. Les dosages sanguins révélaient une diminution du taux de triglycérides. Au niveau hépatique, les poids des foies des souris sous curcuminoïdes étaient inférieurs à ceux sous régime standard. Cette diminution de masse était accompagnée d'une diminution de l'expression de FAS de SREBP-1c et de PPAR $\gamma$ . Cependant, la coloration ORO et la SRM



révélaient respectivement une augmentation de la quantité de gouttelettes lipidiques et un degré de polyinsaturation diminué chez les souris sous curcuminoïdes en comparaison de ceux appartenant au groupe contrôle.

A la vue de ces résultats, les curcuminoïdes seraient potentiellement capables de contrebalancer la surexpression de FAS, l'hépatomégalie et la dyslipidémie induites par la prise de rispéridone.

Au cours de la dernière partie, l'effet des curcuminoïdes ajoutés en complément du traitement par rispéridone a été évalué. Les résultats de la rispéridone seule ont été confrontés à ceux obtenus en traitant les animaux simultanément avec la rispéridone et les curcuminoïdes

### **5.3. Effets sur le métabolisme de l'ajout de curcuminoïdes en complément du traitement à la rispéridone.**

#### **5.3.1. Doses de curcuminoïdes ingérées**

Les animaux du groupe rispéridone+curcuminoïdes (Risp+Curc) consommaient une dose moyenne de curcuminoïdes, de curcumine, de desmethoxycurcumine et de bis – desmethoxycurcumine de 0.045, 0.037, 0.007 and 0.0006 mg/g (souris)/jour.

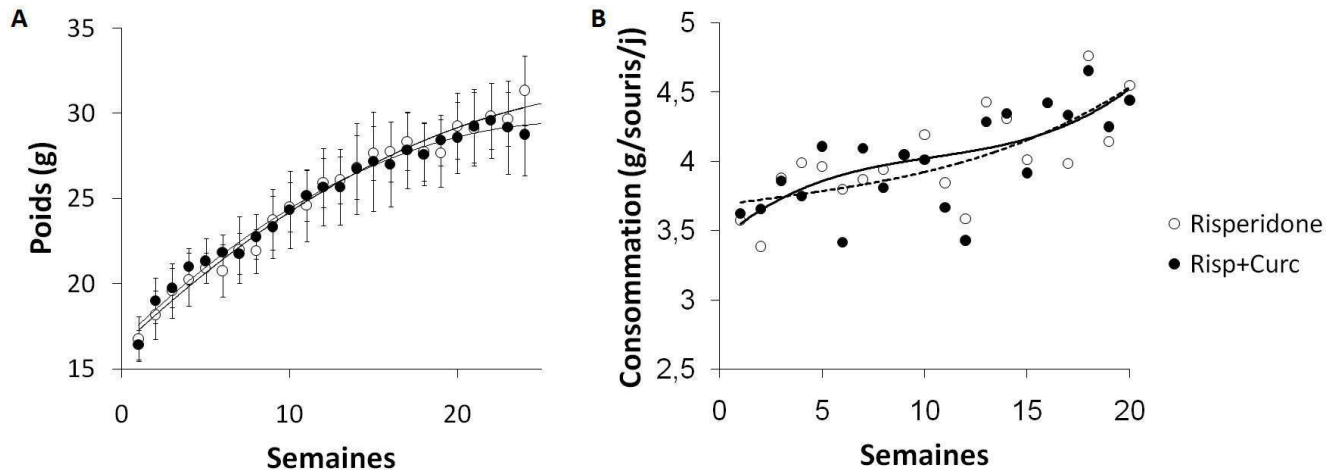
#### **5.3.2. La prise de poids, la prise alimentaire et l'activité locomotrice spontanée**

##### **La prise de poids**

Le régime enrichi en curcuminoïdes ne contrebalançait pas la prise de poids induite par le traitement à la rispéridone. L'évolution du poids au cours de 24 semaines était strictement identique (**Figure 52A**).

### La prise alimentaire

L'ajout des curcuminoïdes en complément de la rispéridone ne modifiait pas la prise alimentaire des animaux. L'évolution de la consommation de croquettes était équivalente entre les deux groupes (**Figure 52B**).



**Figure 52: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement par rispéridone sur les prises de poids et alimentaire**

Le fait d'ajouter des curcuminoïdes au traitement ne permettait pas de contrebalancer l'augmentation des prises de poids (A) et alimentaires (B) induites par la rispéridone.

### L'activité locomotrice spontanée

La rispéridone réduit l'activité locomotrice par son action sur les voies dopaminergiques, par son effet pléiotrope, les curcuminoïdes pourrait agir potentiellement sur cette voie. En comparaison du groupe ayant reçu uniquement la rispéridone, l'ajout de curcuminoïdes n'influe pas sur les paramètres de locomotions spontanées. La distance parcourue (Rispéridone :  $5041 \pm 688$ cm vs Risp+Curc :  $5628 \pm 968$ cm ;  $p > 0,05$  ;  $n=24$ ), le nombre de redressements (Rispéridone :  $29,17 \pm 10,07$  vs Risp+Curc :  $37,33 \pm 14,67$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=24$ ) et la vitesse moyenne (Rispéridone :  $9,55 \pm 1,27$ cm.s<sup>-1</sup> vs Risp+Curc :  $10,40 \pm 1,78$ cm.s<sup>-1</sup> ;  $n=24$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=24$ ) étaient identiques entre les deux groupes (**Tableau 26**).

**Tableau 26: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur l'activité locomotrice spontanée.**

Paramètres:	Rispéridone		Risp+Curc		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Distance (cm)	12	5041±688	12	5628±968	NS
Vitesse moyenne (cm.s <sup>-1</sup> )	12	9,55±1,27	12	10,40±1,78	NS
Nombre de redressement	12	29,17±10,07	12	37,33±14,67	NS

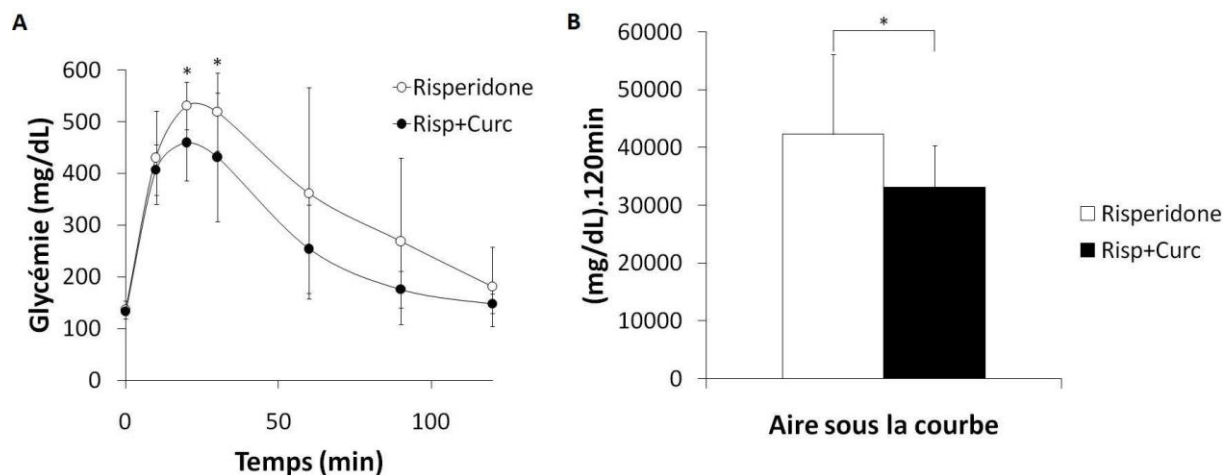
### 5.3.3. Bilan sanguin

La consommation de curcuminoïdes au cours du traitement à la rispéridone engendrait une diminution des taux de TG (Rispéridone : 78,07±30,07 vs Risp+Curc : 47,01±8,92 ; p<0,001 ; n=23) et d'HDLc (Rispéridone : 44,20±6,77 vs Risp+Curc : 34,48±4,28 ; p<0,001 ; n=22), le taux de non HDLc quant à lui n'était pas modifié (Rispéridone : 26,90±6,73 vs Risp+Curc : 29,07±5,30 ; p>0,05 ; n=22 ; **Tableau 27**).

**Tableau 27: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au cours du traitement sur les taux lipidiques plasmatiques**

Paramètres: (mg/dL)	Rispéridone		Risp+Curc		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Triglycérides	12	78,07±30,07	11	47,01±8,92	S (p<0,001)
HDLc	12	44,20±6,77	10	34,48±4,28	S (p<0,001)
Non-HDLc	12	26,90±6,73	10	29,07±5,30	NS

L'ajout de curcuminoïdes au traitement prévenait l'intolérance au glucose induite par la rispéridone (**Figure 53A**), ce résultat était confirmé par les valeurs des aires sous la courbe (442276±13788mg/dL.120min vs 33056±7227mg/dL.120min ; p<0,05 ; n=22 ; **Figure 53B**).



**Figure 53: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au cours du traitement sur la tolérance au glucose**

L'ajout de curcuminoïdes en complément de la rispéridone permettait de contrebalancer l'intolérance au glucose induite par l'antipsychotique.

#### 5.3.4. Poids et volumes des compartiments adipeux

L'apport des curcuminoïdes au traitement par rispéridone ne permettait pas d'empêcher l'augmentation des volumes des tissus adipeux sous-cutanés (Rispéridone :  $544,2 \pm 133,4 \text{mm}^3$  vs Risp+Curc :  $472,9 \pm 99,94 \text{mm}^3$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=18$ ) et viscéraux (Rispéridone :  $1100,09 \pm 361,90 \text{mm}^3$  vs Risp+Curc :  $884,20 \pm 276,2 \text{mm}^3$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=18$  ; **Tableau 28**). L'autopsie indiquait que le poids du tissu adipeux périovarien chez les animaux ayant reçus les curcuminoïdes en complément de l'antipsychotique était inférieur à celui des animaux uniquement sous rispéridone (Rispéridone :  $0,97 \pm 0,43 \text{g}$  vs Risp+Curc :  $0,49 \pm 0,22 \text{g}$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=24$ ). La masse du tissu adipeux inguinal n'était quant à elle pas modifiée (Rispéridone :  $0,74 \pm 0,45 \text{g}$  vs Risp+Curc :  $0,56 \pm 0,16 \text{g}$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=24$  ; **Tableau 29**).

**Tableau 28: Effets de l'ajout des curcuminoïdes au traitement sur les volumes du foie et des compartiments adipeux**

Volumes de (mm <sup>3</sup> ):	Rispéridone		Risp+Curc		Significativité	
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD		
Foie	12	702,1±33,6	6	622,7±36,9	S (p<0,01)	
Compartiments viscéraux	TAPO	12	73,691±18,62	6	82,92±27,04	NS
	TAM	12	494,2±181,1	6	416,80±153,20	NS
	TAPR	12	532,2±179,20	6	384,40±104,30	NS
	TAV total	12	1100,09±361,90	6	884,20±276,20	NS
Graisse sous-cutané	TAI	12	544,20±133,40	6	472,90±99,94	NS

TAPO (Tissus Adipeux PériOvarien) ; TAM (Tissus Adipeux Mésentérique) ; TAPR (Tissus Adipeux PériRénal) ; TAV (Tissus Adipeux Viscéral) ; TAI (Tissus Adipeux Inguinal)

### 5.3.5. Poids et volume du foie

L'ajout de curcuminoïdes au traitement permettait de réduire l'hépatomégalie induite par la rispéridone. Ce résultat était confirmé par l'autopsie (Rispéridone : 1,50±0,17g vs Risp+Curc : 1,31±0,08g ; p<0,01 ; n=24 ; **Tableau 29**) et par l'analyse volumétrique des images T1 (Rispéridone : 702,1±33,6mm<sup>3</sup> vs Risp+Curc : 622,7±36,9mm<sup>3</sup> ; p<0,01 ; n=18 ; **Tableau 28**).

**Tableau 29: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur le poids des tissus**

Poids des tissus (g):	Rispéridone		Risp+Curc		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Foie	12	1,50±0,17	12	1,31±0,08	S (p<0,05)
TAI	12	0,74±0,45	12	0,56±0,16	NS
TAPO	12	0,97±0,43	12	0,49±0,22	S (p<0,01)

### 5.3.6. Inflammation hépatique

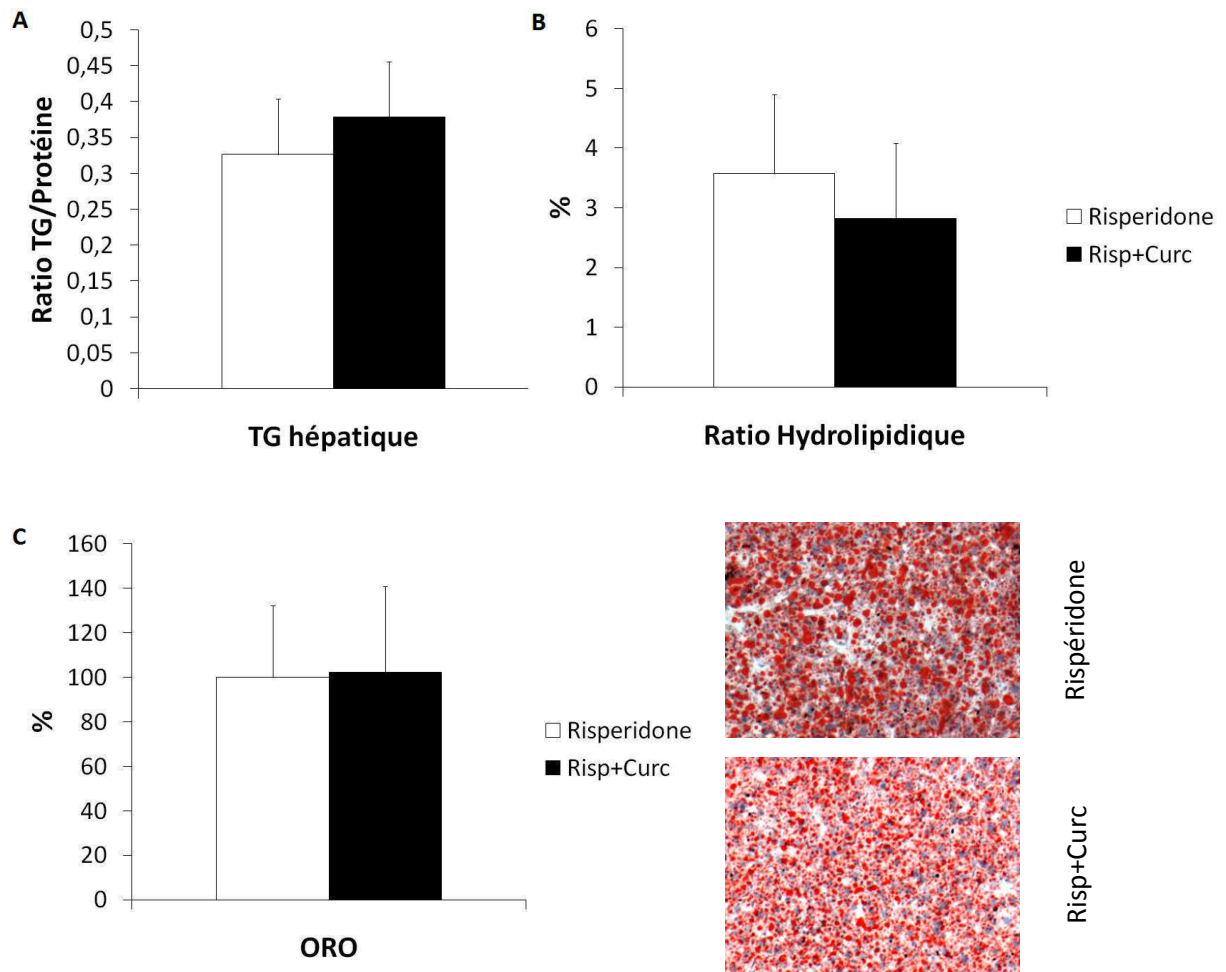
Les taux des deux transaminases étaient diminués par l'ajout des curcuminoïdes au traitement en comparaison du groupe rispéridone, ainsi les taux d'ALAT était de  $66,56 \pm 24,11$  U/L vs  $32,94 \pm 15,52$  U/L ( $p < 0,01$  ;  $n=22$ ) et ceux d'ASAT de  $159,5 \pm 65,05$  U/L vs  $87,51 \pm 35,56$  U/L ( $p < 0,01$  ;  $n=21$ ). Ces diminutions étaient accompagnées d'une baisse de l'expression de l'ARNm codant NFκB ( $413,50 \pm 261,20$  vs  $107,50 \pm 100,30$  ;  $p < 0,001$  ;  $n=22$ ) tandis que celle de TNFα n'était pas modifiée ( $515,30 \pm 487,00$  vs  $353,00 \pm 288,60$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=20$  ; **Tableau 30**).

**Tableau 30: Effets de l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur Inflammation hépatique**

Paramètres hépatiques	Rispéridone		Risp+Curc		Significativité
	n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
ALAT	12	66,56±24,11	10	32,94±15,52	S ( $p < 0,01$ )
ASAT	10	159,50±65,05	10	87,51±35,56	S ( $p < 0,01$ )
NFκB	10	413,50±261,20	12	107,50±100,30	S ( $p < 0,01$ )
TNFα	10	515,30±487,00	10	353,00±288,60	NS

### 5.3.7. Quantification du dépôt de graisse hépatique

Le dosage biochimique ( $0,33 \pm 0,10$  vs  $0,38 \pm 0,08$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=23$ ), la coloration ORO ( $100 \pm 32,33\%$  vs  $102,3 \pm 38,78$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=21$ ) et la SRM ( $3,58 \pm 1,32\%$  vs  $2,83 \pm 1,26$  ;  $p > 0,05$  ;  $n=18$ ) ne révélait de différences entre les deux groupes. En comparaison du groupe traité uniquement par rispéridone, l'ajout de curcuminoïdes au régime alimentaire n'affectait pas la quantité de graisse intrahépatique (**Figure 54**).

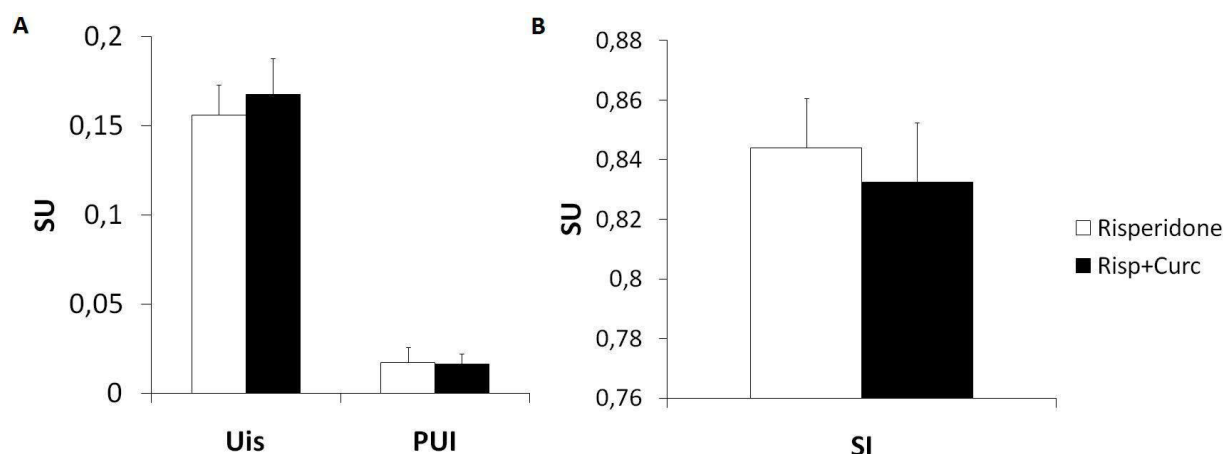


**Figure 54: Effets sur l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur la quantité de graisse hépatique**

Les trois méthodes de quantification ne révélaient pas de modifications apportées par l'ajout de curcuminoïdes au traitement sur la quantité de lipides hépatique.

### 5.3.8. Détermination de la qualité des lipides hépatiques

Le degré d'insaturation des lipides intrahépatiques n'était pas modifié, les indices UI ( $0,16\pm 0,017$  vs  $0,17\pm 0,020$  ;  $p>0,05$  ;  $n=9$ ), SI ( $0,84\pm 0,17$  vs  $0,83\pm 0,020$  ;  $p>0,05$  ;  $n=9$ ) et PUI ( $0,017\pm 0,008$  vs  $0,017\pm 0,005$  ;  $p>0,05$  ;  $n=9$ ) étaient équivalents entre les deux groupes (Figure 55).



**Figure 55: Influence des curcuminoïdes ajoutés à la rispéridone sur la qualité des lipides hépatiques**

Les indices de saturation et d'insaturation n'étaient pas modifiés par l'ajout de curcuminoïdes au traitement par rispéridone.

### 5.3.9. Modulation des gènes impliqués dans la lipogenèse

En comparaison du groupe rispéridone, l'ajout de curcuminoïdes au traitement réduisait l'expression d'ACC1 ( $100,00\pm 39,72\%$  vs  $58,15\pm 28,41\%$  ;  $p<0,01$  ;  $n=22$ ), de FAS ( $100,00\pm 48,45\%$  vs  $25,56\pm 12,80\%$  ;  $p<0,001$  ;  $n=22$ ), de SREBP1c ( $100,00\pm 72,91\%$  vs  $47,96\pm 30,38\%$  ;  $p<0,05$  ;  $n=22$ ) et de PPAR $\gamma$  ( $100,00\pm 74,16\%$  vs  $18,50\pm 15,06\%$  ;  $p<0,01$  ;  $n=24$  ; **Tableau 31**).



### **5.3.10. Modulation des gènes impliqués dans la lipolyse**

Le fait de compléter le traitement à la rispéridone avec une alimentation enrichie en curcuminoïdes entraînait une baisse de l'expression des ARNm codant ACO (100,00±55,85% vs 46,39±25,04% ; p<0,01 ; n=22) et LPL (100,00±68,08% vs 48,09±34,52% ; p<0,05 ; n=19 ; **Tableau 31**).

### **5.3.11. Modulation des gènes impliqués dans la cholesterogenèse**

Seule l'expression de SREBP2c était affectée par l'ajout des curcuminoïdes au traitement (100,00±78,99% vs 45,06±17,61% ; p<0,05 ; n=21) tandis que celle de HMGCοA n'était pas modifiée (100,00±75,04% vs 109,47±75,55% ; p>0,05 ; n=23 ; **Tableau 31**).

### **5.3.12. Modulation des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique**

En comparaison du groupe rispéridone seul, le complément de curcuminoïdes au traitement entraînait la diminution de l'expression de la GK (100,00±99,15% vs 30,90±30,12% ; p<0,05 ; n=23), l'expression de CHREBP quant à elle n'était pas modifiée (100,00±57,67% vs 73,47±53,68% ; p>0,05 ; n=21 ; **Tableau 31**).

**Tableau 31: Effets de l'ajout de curcuminoïdes sur l'expression des gènes du métabolisme gluco-lipidique**

	ARNm dosé	Rispéridone		Rispéridone+Curc		Significativité
		n	Moyenne±SD	n	Moyenne±SD	
Lipogenèse	FAS	10	100,00±48,45	12	25,56±12,80	S (p<0,001)
	ACC1	10	100,00±39,72	12	58,15±28,41	S (p<0,01)
	SREBP1	10	100,00±72,91	12	47,96±30,38	S (p<0,05)
	PPARγα	12	100,00±74,16	12	18,50±15,06	S (p<0,01)
Lipolyse	LPL	10	100,00±68,08	9	48,09±34,52	S (p<0,05)
	ACO	11	100,00±55,85	11	46,39±25,04	S (p<0,01)
Cholesterogenèse	SREBP2	10	100,00±78,99	11	45,06±17,61	S (p<0,05)
	HMGCοA	11	100,00±75,04	12	109,47±75,55	NS
Métabolisme glucidique	GK	11	100,00±99,15	12	30,90±30,12	S (p<0,05)
	CHREBP	12	100,00±57,67	9	73,47±53,68	NS

### **5.3.13. Bilan de l'action des curcuminoïdes ajoutés en supplément du traitement à la rispéridone.**

L'ajout de curcuminoïdes au traitement ne permettait pas de contrebalancer ni la prise de poids induite par la rispéridone, ni diminuer la masse grasse des animaux. Cependant, les curcuminoïdes lorsqu'ils ont ajoutés en complément de la rispéridone permettaient de prévenir des élévations des taux de TG, ALAT et ASAT plasmatique et de l'hépatomégalie. Au niveau du métabolisme hépatique, les curcuminoïdes entraînaient une diminution de l'expression de nombreux gènes tels que FAS, ACC1, SREBP1c, LPL, ACO, PPAR $\gamma$ , GK, et ACO sans toutefois réduire le degré de la stéatose hépatique.

## **Discussion**

Au cours de ce travail, trois points ont été abordés : (i) la caractérisation des troubles métaboliques induits à long terme par un traitement hebdomadaire par la rispéridone dans un modèle murin, (ii) la prévention de ces troubles par un régime alimentaire supplémenté en curcuminoïdes, et (iii) la possibilité *in vivo* de mettre en évidence des biomarqueurs de ces troubles à l'aide des techniques de résonance magnétique.

## **6.1. Modèle murin**

De nombreuses études ont utilisé des modèles murins pour étudier les effets indésirables consécutifs à un traitement par antipsychotiques (Cope, Nagy et al. 2005; Li, Johnson et al. 2013). L'objectif premier des modèles précliniques est de reproduire les effets observés en cliniques afin d'obtenir des outils pertinents pour la recherche translationnelle. Notre travail se situe dans la continuité d'une étude précédente dans laquelle des souris femelles étaient traitées durant 12 semaines hebdomadairement par des injections IP de rispéridone LP (Laressergues, Martin et al. 2011). Cette étude révélait des augmentations du poids des souris, des masses grasses viscérales ainsi que de l'expression d'ARNm hépatique impliqués dans la lipogénèse. Nous avons poursuivi ces recherches en doublant la durée du traitement afin de caractériser les conséquences métaboliques au long terme d'un tel traitement.

### **6.1.1. Choix de l'antipsychotique et de son administration**

La biodistribution et la biodisponibilité du principe actif de l'antipsychotique sont des paramètres qui influencent la fréquence et son mode d'administration. La plupart des antipsychotiques possèdent des demi-vies courtes, à titre d'exemple celles de l'olanzapine et de la clozapine sont comprises entre 1 et 2,5 heures chez le rat (Boyda, Tse et al. 2010). Afin d'atteindre une concentration stable avec ce type d'antipsychotique, il est nécessaire d'administrer le médicament par gavage au minimum une à deux fois par jour (Cope, Nagy et al. 2005; Cope, Li et al. 2009). Cette méthodologie pose deux problèmes : (i) la réalisation des

gavages est contraignante pour le manipulateur et inductrice de stress pour les animaux, en particulier sur une étude sur le long terme ; (ii) le gavage est souvent effectué la journée, alors que les rongeurs se nourrissent principalement la nuit. Dans ces conditions, les paramètres physiologiques peuvent être modifiés. L'administration du médicament par gavage peut entraîner un pic post prandiale glycémique et insulinique en l'absence de concentration plasmatique significative du principe actif de ce médicament. L'utilisation d'une injection hebdomadaire d'un antipsychotique LP dans notre modèle, à l'image de la thérapeutique clinique permet de s'affranchir d'une prise quotidienne du médicament et de la difficulté à atteindre une concentration stable de son principe actif au niveau plasmatique.

Outre le type d'antipsychotique, l'espèce et le sexe du rongeur influencent l'apparition des troubles métaboliques. Si l'on prend la prise de poids comme critère primaire des effets indésirables, 15 études sur 17 rapportent une prise de poids chez les femelles contre 1 étude sur 7 chez les mâles. De plus si l'on s'attarde sur les études menées chez le rat, les résultats obtenus suite à une injection d'olanzapine ou de clozapine sont très variables puisque sur 16 études sur 29 montraient une prise de poids tandis que 9 mettaient évidence une perte de poids, les 4 études restantes ne mettaient aucun effet en évidence (Boyda, Tse et al. 2010). La variabilité de ces résultats en fonction du sexe du rongeur est la principale limite de ce modèle. Les observations cliniques ne font état d'aucune différence entre l'homme et la femme concernant la prise de poids (Correll, Lencz et al. 2010). Cependant, cette limite ne nous empêche aucunement d'utiliser ce modèle comme outil pour étudier et tenter de contrecarrer l'apparition des troubles métabolique suite à l'administration chronique d'antipsychotique. A la vue de ces données, et afin de garantir l'apparition de troubles, notre choix s'est porté sur les souris femelles.

### **6.1.2. Prise de poids : activité locomotrice spontanée et appétit**

Notre modèle se caractérise par une prise de poids sans que les mécanismes par lesquels les antipsychotiques l'induisent soient précis. L'hypothèse la plus évidente serait un déséquilibre de la balance énergétique. Les animaux sous rispéridone consomment plus de nourriture et se déplacent moins conduisant à un bilan énergétique positif, entraînant une prise de poids (Cope, Li et al. 2009; Li, Johnson et al. 2013). La rispéridone interagit avec de multiples récepteurs impliqués dans la régulation de la prise alimentaire tels que D2,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  5HT2A-C, H1 et M1 (Richelson and Souder 2000), l'affinité de l'antipsychotique pour les récepteurs H1,  $\alpha 1A$ , et 5-HT2C est corrélée à la prise de poids observée en clinique (Kroeze, Hufeisen et al. 2003).

#### L'antagonisme D2

Comme l'ensemble des antipsychotiques, la rispéridone possède des propriétés antagonistes pour les récepteurs D2. Le blocage de ces derniers peut entraîner une baisse de la locomotricité et une augmentation de la prise alimentaire. La rispéridone est capable *via* ces propriétés antagonistes D2 de contrebalancer l'hyperactivité induite par la morphine (Rodriguez-Arias, Broseta et al. 2000) ou par les amphétamines (Arnt 1995). La baisse de l'activité locomotrice spontanée observée dans notre modèle peut en partie être expliquée par les propriétés antagonistes D2. La rispéridone serait aussi susceptible de provoquer une hyperphagie en interagissant avec les récepteurs D2 situés dans l'aire perifornicale de l'hypothalamus (Parada, Hernandez et al. 1988; Baptista, Hernandez et al. 1990) ainsi que par son interaction avec ceux localisés au niveau de l'hypophyse antérieure. Le blocage de ces récepteurs D2 est à l'origine d'une hyperprolactinémie, l'excès de prolactine pouvant être impliqué dans la prise de poids des patients sous antipsychotiques (Baptista, Lacruz et al. 2001).

### L'antagonisme 5HT2C

La rispéridone possède un effet antagoniste sur les récepteurs 5HT2C. De nombreuses observations indiquent le rôle important joué par ce récepteur dans la prise de poids. Les deux antipsychotiques associés avec la prise de poids la plus importante, la clozapine et l'olanzapine sont des agonistes inverses de ce sous-type de récepteur. Des rates traitées chroniquement par de l'olanzapine voyaient leur appétit s'accroître en comparaison des animaux contrôles ; la prise de poids observée chez ces animaux pouvait être supprimée s'ils recevaient une quantité de nourriture identique à celle consommée par les animaux contrôles (Davoodi, Kalinichev et al. 2009). Enfin, les souris dépourvues de ce sous-type de récepteurs sont obèses (Tecott, Sun et al. 1995) et l'administration *per os* de SB 243213 (agoniste inverse des récepteurs 5HT2-c) induit une prise de poids chez le rat (Kirk, Glazebrook et al. 2009).

### L'antagonisme H1

Le système histaminergique joue un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. La rispéridone possède une faible affinité pour le récepteur H1 ( $K_i = 15\text{nM}$ ) en regard d'antipsychotiques tels que l'olanzapine ou la clozapine ( $K_i = 1,2$  et  $2\text{nM}$ ), cependant son action antagoniste sur ce récepteur peut contribuer à la prise de poids. L'injection au niveau central d'histamine ou d'agoniste au récepteur H1 diminue la prise alimentaire tandis que l'injection d'antagoniste l'augmente (Sakata, Fukagawa et al. 1988; Sakata, Ookuma et al. 1988; Lecklin, Etu-Seppala et al. 1998; Lecklin and Tuomisto 1998; Masaki, Chiba et al. 2004). L'effet orexigène des antipsychotiques passerait *via* l'activation de l'AMP-activated-kinase hypothalamique, enzyme clé dans la régulation de l'appétit. Son activation serait induite par le récepteur H1 (Kim, Huang et al. 2007). En résumé, l'effet antagoniste H1 des

antipsychotiques au niveau hypothalamique provoque une prise de poids en stimulant l'appétit.

### Neuropeptide Y

Outre le blocage des récepteurs, le taux de neuropeptides pourrait contribuer à l'hyperphagie. Le traitement chronique par la chlorpromazine ou l'halopéridol est associé à une augmentation du neuropeptide Y (NPY), un peptide impliqué dans l'induction de la prise alimentaire (Obuchowicz 1996). De même, la rispéridone est capable de contrebalancer la baisse du taux de NPY induite par les amphétamines (Gruber, Nomikos et al. 2006). Ces deux études montrent bien que les antipsychotiques agissent sur le NPY et pourraient potentiellement participer à l'augmentation de la prise alimentaire observée dans notre modèle.

L'ensemble de ces données indiquent que la rispéridone par ses interactions sur les récepteurs du système nerveux central est capable de moduler différentes voies de signalisation qui pourraient être à l'origine de la prise de poids observée chez nos animaux.

## **6.2. Conséquences métaboliques**

### **6.2.1. Graisse viscérale et insulino-résistance**

De nombreuses études menées chez les rongeurs ont montré que les antipsychotiques induisent des modifications du tissu adipeux avec des augmentations des dépôts graisseux viscéraux et sous-cutanés (Cooper, Pickavance et al. 2005; Cooper, Pickavance et al. 2007; Cooper, Harrold et al. 2008; Laressergues, Martin et al. 2011). L'excès de tissu viscéral est particulièrement intéressant puisqu'il représente un biomarqueur potentiel des troubles métaboliques (Despres and Lemieux 2006). Cliniquement, ce paramètre est indirectement



estimé *via* le tour de taille, cette mesure appartient aux cinq critères définissant le syndrome métabolique avec l'hypertension, l'augmentation de la glycémie à jeun, le faible taux circulant de HDL et la hausse des triglycérides plasmatiques (Alberti, Zimmet et al. 2005).

L'imagerie par rayons X a permis d'établir une corrélation entre la quantité de graisse viscérale et l'insulino-résistance. L'IMC des patients n'était quant à lui pas corrélé à cette insulino-résistance. L'importance clinique de la distinction entre la quantité et la distribution des graisses étaient ainsi clairement établie (Zavaroni, Bonora et al. 1989; Carey, Jenkins et al. 1996).

L'excès de graisse viscérale est caractérisé par un état hyperlipolytique qui est résistant aux effets antilipolytiques de l'insuline (Mittelman, Van Citters et al. 2002). En conséquence, les acides gras issus de cette lipolyse sont libérés dans la circulation et génèrent une insulino-résistance systémique par un phénomène de compétition entre le glucose et les acides gras, les muscles utilisant préférentiellement les acides gras au glucose (Randle, Garland et al. 1963). L'excès de graisse viscérale et sa lipolyse accrue pourraient être à l'origine de l'intolérance au glucose observée chez nos animaux

### **6.2.2. Augmentation de la tolérance aux acides gras (AG)**

Une baisse du taux d'AG libres est décrite chez les patients traités chroniquement par antipsychotiques (Kaddurah-Daouk, McEvoy et al. 2007; Vidarsdottir, de Leeuw van Weenen et al. 2009). Cet effet est observé dans des modèles précliniques même après un traitement aigu (Ferno, Vik-Mo et al. 2009) et pourrait participer à l'augmentation de la masse grasse observée lors de traitements chroniques (Albaugh, Judson et al. 2010). Une étude a montré que l'olanzapine diminuait de manière aiguë le taux d'AG libres en augmentant la disponibilité des graisses corporelles et l'assimilation des AG libres dans la plupart des tissus

périphériques, excepté le cœur (Albaugh, Vary et al. 2010). L'olanzapine augmente ainsi la tolérance aux AG et diminue la flexibilité de l'organisme pour passer du métabolisme glucidique vers le métabolisme lipidique et inversement en fonction de l'état nutritionnel (état à jeun *versus* état nourri). Par exemple, l'olanzapine perturbe la lipolyse et augmente l'insuline et le glucose dans des conditions similaires à celles rencontrées lors d'un repas. Cependant, la principale source d'énergie utilisée par les tissus périphériques sont les lipides tels qu'il le serait lors de périodes de jeûne (Albaugh, Vary et al. 2010).

Enfin, l'afflux d'AG vers le foie stimule la néoglucogenèse par l'apport de co-facteurs tels que l'acétyl-CoA, l'ATP et le NADH issus de l'oxydation de ces AG (Boden 2003; Nielsen, Guo et al. 2004). L'exposition chronique à des concentrations élevées d'AG entraîne une accumulation d'acyl-CoA dans les cellules  $\beta$  du pancréas qui se traduit par la disparition de 50% de ces cellules par apoptose (phénomène de lipotoxicité) (Pick, Clark et al. 1998).

Finalement, la quantité d'AG libre est augmentée par une lipolyse accrue des tissus adipeux périphériques et ils sont assimilés préférentiellement au glucose. L'ensemble de ces phénomènes entraîne une insulino-résistance et pourrait expliquer l'intolérance au glucose observée dans notre modèle.

### **6.2.3. Inflammation, insulino-résistance et stéatose hépatique**

Le tissu adipeux viscéral est directement en relation avec le foie *via* la veine porte, le tissu hépatique est alors exposé aux AG et aux cytokines proinflammatoires (TNF $\alpha$  et IL-6) libérées par les adipocytes (Nielsen, Guo et al. 2004; Despres, Lemieux et al. 2008). Une forte concentration de TNF $\alpha$  provoque une insulino-résistance *via* l'activation des voies de signalisation Inhibitory Kinase Kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ )/NF $\kappa$ B et Jun N terminal kinase (JNK). JNK provoque l'insulino-résistance en phosphorylant la sérine du récepteur à l'insuline (IRS1 :

Insulin Receptor Substrate), tandis que l'activation d'IKK $\beta$  entraîne l'activation de NF $\kappa$ B et augmente l'expression de marqueurs et de médiateurs provoquant une insulino-résistance. Le rôle du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie de la stéatose hépatique a été confirmé *in vivo* dans des modèles murins par l'utilisation d'un anticorps dirigé contre TNF, ce dernier permettait de ralentir le développement de la stéatose (Li, Yang et al. 2003; Feldstein, Werneburg et al. 2004). Notre modèle présente une surexpression hépatique de TNF $\alpha$  et de NF $\kappa$ B qui pourrait entraîner une insulino-résistance hépatique et expliquer la présence de la stéatose hépatique. De plus, des études menées chez des souris dépourvues de récepteurs à l'insuline (IRS2) ont montré que SREBP1 était surexprimé provoquant une stéatose hépatique chez ces animaux validant le lien entre inflammation, insulino-résistance et la stéatose hépatique.

Physiologiquement, l'insuline inhibe la lipolyse du tissu adipeux par son action sur l'activité de la HSL (Hormone Sensitive Lipase) (Ginsberg, Zhang et al. 2005). En cas d'insulino-résistance l'action de l'insuline est limitée, l'afflux d'AG vers le foie issu de la lipolyse des tissus adipeux périphériques est donc accru et contribue au développement d'une potentielle stéatose hépatique. Des études menées sur des souris n'exprimant pas la HSL montraient que la diminution de la lipolyse prévenait de la stéatose et / ou de l'insulino-résistance (Voshol, Haemmerle et al. 2003; Park, Kim et al. 2005). Le profil inflammatoire combiné à l'excès de masse grasse viscérale potentialise la survenue de la stéatose hépatique (Wellen and Hotamisligil 2005; Tilg 2010) et pourrait expliquer le développement de cette dernière dans notre modèle.

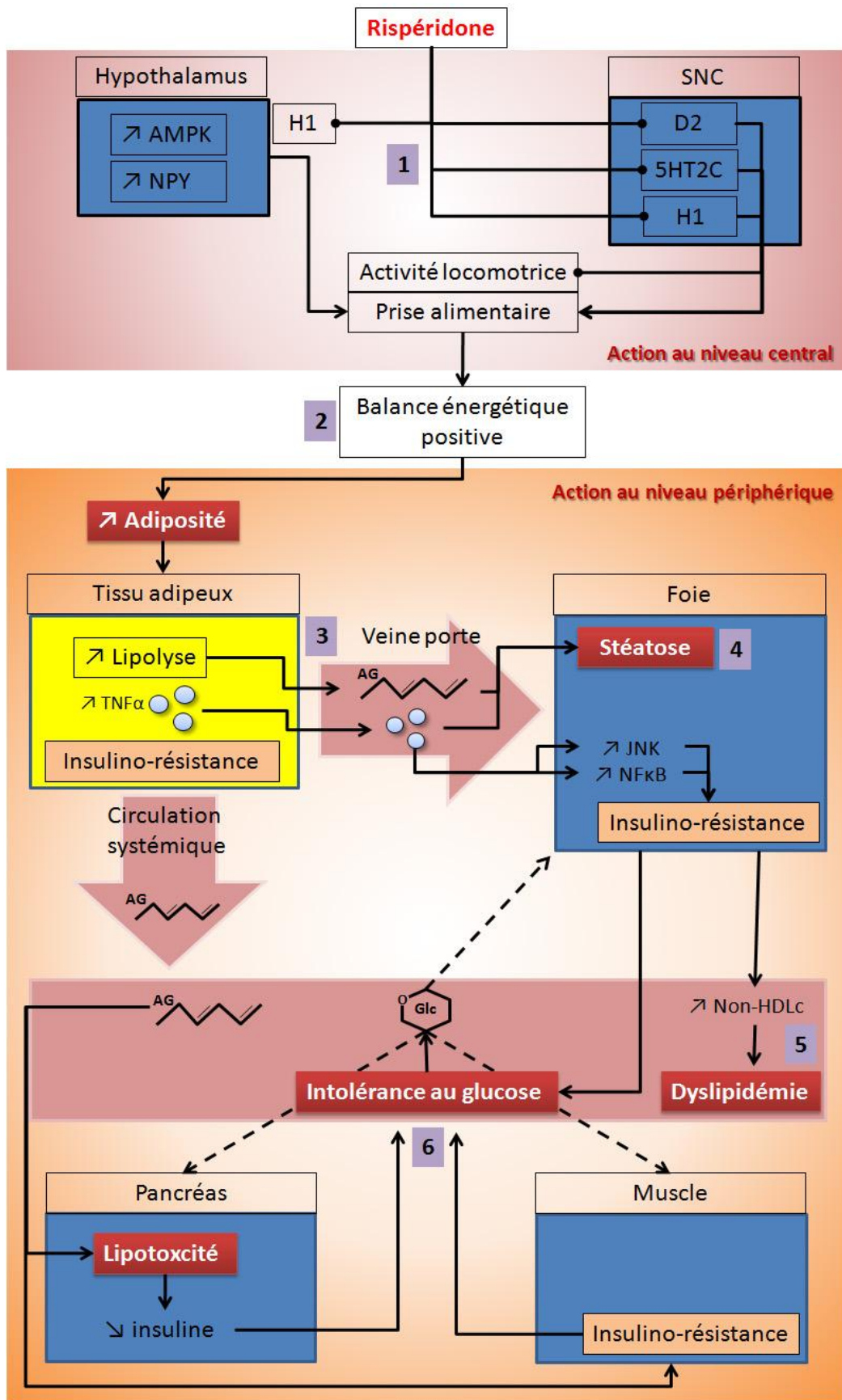


Figure 56: Représentation simplifiée des troubles induits par la prise à long terme de rispéridone

#### **6.2.4. Lipogenèse et $\beta$ -oxydation**

L'hyperactivité de la lipogenèse participe également au développement de la stéatose hépatique (Postic and Girard 2008). De récentes données obtenues chez l'Homme suggèrent que la lipogenèse jouerait un rôle important dans le développement de cette maladie (Diraison, Moulin et al. 2003; Nakamuta, Kohjima et al. 2005) et contribuerait pour environ 30% au stockage de triglycérides dans le foie des patients atteints de la maladie (Donnelly, Smith et al. 2005). Au niveau hépatique, l'insuline active l'expression de gènes de la glycolyse et de la lipogenèse. L'effet transcriptionnel de l'insuline passe par SREBP1-c qui active GK ainsi que ACC et FAS. L'action du glucose est quant à elle relayée par ChREBP qui stimule la LPK et agit en synergie avec SREBP1-c pour entraîner l'expression des gènes de la lipogenèse. Notre modèle présente une intolérance au glucose qui peut être issu d'une insulino-résistance et pourrait expliquer la surexpression de FAS, ACC1, ChREBP et GK.

Le développement de la stéatose hépatique peut être causé par une diminution de l'activité de lipolytique. Or dans notre modèle, nous observons une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans cette voie (LPL et ACO). On sait aujourd'hui que l'injection d'olanzapine entraînait une accumulation de dérivés de la carnitine (intermédiaire de la  $\beta$ -oxydation) indiquant ainsi que ce traitement influence la  $\beta$ -oxydation (Albaugh, Judson et al. 2010). La  $\beta$ -oxydation est régulée par le taux de malonyl-CoA (métabolite issu de la carboxylation de l'acétyl-CoA par l'ACC). Dans nos travaux, l'ARNm codant ACC est surexprimé, un taux élevé de malonyl-CoA devrait inhiber l'induction de la  $\beta$ -oxydation. Or, il s'avère que sous rispéridone, cette inhibition ne semble pas avoir lieu. La rispéridone pourrait interagir directement ou indirectement avec la malonyl-CoA décarboxylase (MCD), enzyme qui dégrade le malonyl-CoA entraînant ainsi la baisse de son activité et empêchant l'inhibition de la  $\beta$ -oxydation. Quoiqu'il en soit, la mise en place de la  $\beta$ -oxydation dans notre modèle n'a pas empêché le développement d'une stéatose hépatique chez nos animaux

Les résultats *in vitro* obtenus sur des hépatocytes de rats soulignent que l'excès de masse grasse viscérale n'est pas un pré-requis aux perturbations du métabolisme lipidique et que la rispéridone est capable d'agir directement sur le métabolisme hépatique (Laouressergues, Martin et al. 2011). Lors de notre étude, la rispéridone augmentait l'expression de FAS, ACC1, ACO et LPL. Les surexpressions de FAS, d'ACC1 et d'ACO confirment les résultats de la précédente étude (Laouressergues, Martin et al. 2011). La surexpression d'ACO peut entraîner la  $\beta$ -oxydation ce qui pouvait expliquer l'absence de stéatose hépatique lors de l'étude précédente (Laouressergues, Martin et al. 2011). Cependant, au cours de notre travail, les souris ont été traitées pendant 24 semaines contre 12 semaines pour la précédente étude. Le développement de stéatoses hépatiques dans notre étude proviendrait d'une balance métabolique penchant en faveur de la lipogénèse malgré la mise en place de la  $\beta$ -oxydation. Cette dernière ne serait pas assez importante pour empêcher le dépôt de graisse induit par FAS et ACC1.

Finalement, la rispéridone induit chez nos souris une prise de poids, une augmentation du tissu adipeux, une intolérance au glucose, une hypercholestérolémie, une stéatose et une inflammation hépatique. Tous ces critères nous amènent à conclure que ce modèle préclinique possède des caractéristiques proches du syndrome métabolique et du NAFLD fréquemment associés entre eux.

### **6.3.Action des curcuminoïdes**

#### **6.3.1. Au niveau central**

La curcumine, le principe actif majoritaire des curcuminoïdes est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'avoir une action au niveau central. Il a été montré que les curcuminoïdes possèdent des propriétés antidépresseurs. L'administration *per os* de 10mg/kg de curcumine chez des souris permet d'augmenter les taux de sérotonine, de noradrénaline et

de dopamine dans le cortex frontal. L'augmentation du taux de dopamine provient des capacités de la curcumine à inhiber les monoamines oxydase A et B (Xu, Ku et al. 2005). Cette étude démontre clairement que la curcumine est capable d'interagir avec des voies de neurotransmission. Cependant, dans notre étude, l'effet antidépresseur de la curcumine ne modifiait pas l'activité locomotrice spontanée des animaux. Si les curcuminoïdes augmentent l'activité sérotoninergique et dopaminergique, des expériences complémentaires doivent être menées pour déterminer si ces composées n'interfèrent pas avec le traitement.

Concernant la prise alimentaire, les effets des curcuminoïdes sur la satiété semblent être dose-dépendante, il a été reporté que le curcuma à forte dose (30g/kg de nourriture) augmentait l'appétit chez la souris (Weisberg, Leibel et al. 2008) tandis qu'à faible dose (0,5g/kg de nourriture), aucune modification n'était mise en évidence (Ejaz, Wu et al. 2009). C'est cette dose qui a été employé au cours de notre étude avec les mêmes résultats, à savoir une prise alimentaire inchangée chez nos animaux sous curcuminoïdes.

En conclusion, que ce soit en présence ou absence de la rispéridone, les curcuminoïdes n'influaient ni sur l'activité locomotrice ni sur la prise alimentaire.

### **6.3.2. Curcuminoïdes et adiposité**

Dans la littérature, les curcuminoïdes sont décrits pour leur capacité à inhiber la différenciation des préadipocytes en adipocytes matures et par ce biais de retarder l'expansion du tissu adipeux. Les curcuminoïdes bloquent cette différenciation *via* la phosphorylation de MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et activent la voie de la Wnt/ $\beta$ -caténine qui entraîne une inhibition des facteurs de transcription tels que C/EBP $\alpha$  et PPAR $\gamma$  (Ahn, Lee et al. 2010). Ces derniers sont décrits pour leurs rôles dans la régulation de l'adipogenèse et de la lipogenèse (Wu, Xie et al. 1995). Une autre étude a démontré que les curcuminoïdes

réduisaient l'angiogenèse des tissus adipeux et permettait ainsi de réduire sa croissance. Cet effet était associé à une réduction de l'expression de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de son récepteur VEGF2R (Ejaz, Wu et al. 2009). Ces deux effets peuvent expliquer la diminution du tissu adipeux péri-ovarien observé chez nos animaux soumis conjointement à la rispéridone et aux curcuminoïdes.

L'effet anti-adipogénique des curcuminoïdes est décrit dans des modèles précliniques dans lesquels le métabolisme adipocytaire est fortement stimulé soit chez des souris ob/ob ou nourri avec régime riche en graisse (Ejaz, Wu et al. 2009; Ahn, Lee et al. 2010; Shao, Yu et al. 2012). En l'absence de rispéridone, l'adipogenèse est moins active, la différenciation des préadipocytes en adipocytes matures est moins fréquente or il a été montré que les curcuminoïdes n'agissaient pas sur la voie de la Wnt (voie impliquée dans la différenciation adipocytaire) lorsque les adipocytes sont matures (Shao, Yu et al. 2012). Ce phénomène pourrait expliquer l'absence d'efficacité des curcuminoïdes sur la masse grasse en absence de traitement.

### **6.3.3. Curcuminoïdes, inflammation et intolérance au glucose**

Les propriétés anti-inflammatoires des curcuminoïdes sont très largement décrites dans la littérature (Weisberg, Leibel et al. 2008). L'effet anti-inflammatoire des curcuminoïdes passe par de multiples mécanismes impliquant l'inhibition de facteurs transcription tels que NFκB, PPARγ (Shishodia, Singh et al. 2007) et la diminution de l'expression de TNFα et de l'IL-1 (Gonzales and Orlando 2008). Les curcuminoïdes agissent sur la voie de NFκB en inhibant la phosphorylation de IKK qui empêche ainsi la translocation de NFκB du noyau (Aggarwal, Ichikawa et al. 2006; Gonzales and Orlando 2008). La diminution de l'activité de la voie de signalisation NFκB améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose au niveau des



adipocytes et hépatocytes (Shao, Yu et al. 2012), effet que nous avons retrouvé au cours de notre étude. Les curcuminoïdes inhibaient la capacité de la rispéridone à surexprimer les ARNm codant NFκB, à augmenter les taux de transaminases plasmatiques, et à induire une hépatomégalie, suggérant que les curcuminoïdes réduisaient l'inflammation hépatique bien qu'ils n'empêchaient pas la surexpression des ARNm de TNFα. Ces observations sur les capacités anti-inflammatoires concordent avec ceux publiés sur les souris ob/ob ou DIO (Diet Induced Obesity) (Weisberg, Leibel et al. 2008).

Outre l'inflammation, la voie de l'AMPK contribue à améliorer la tolérance au glucose (Na, Zhang et al. 2011). Son activation stimule l'assimilation du glucose, l'oxydation des AG et augmente la sensibilité à l'insuline (Towler and Hardie 2007; O'Neill, Holloway et al. 2013). Il a été montré chez des rats diabétiques que les curcuminoïdes amélioraient la sensibilité au glucose et à l'insuline au niveau des muscles squelettiques et que cet effet provenait de la phosphorylation de l'AMPK (Na, Zhang et al. 2011). Ces résultats concordent avec ceux de l'équipe d'Ejaz qui a mis en évidence cette phosphorylation au niveau du tissu adipeux (Ejaz, Wu et al. 2009). L'action des curcuminoïdes sur l'AMPK pourrait contribuer à l'amélioration de la tolérance au glucose systémique observée lors de notre étude.

#### **6.3.4. Effet de la rispéridone et des curcuminoïdes sur l'activation de l'AMPK**

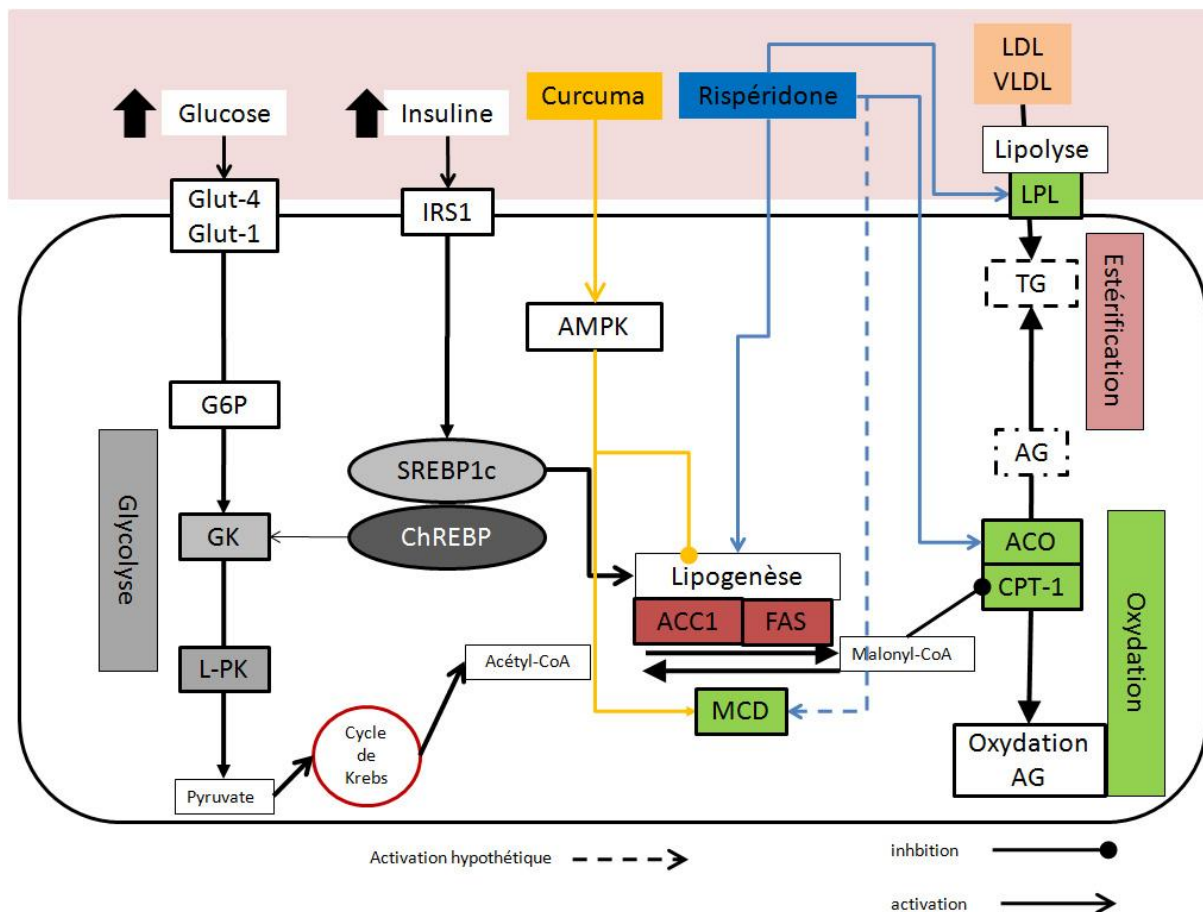
La rispéridone et les curcuminoïdes exercent des effets opposés sur la voie de l'AMPK. il a été récemment publié que les antipsychotiques de seconde génération inhibaient la voie de signalisation hépatique de l'AMPK (Oh, Park et al. 2011) tandis que les curcuminoïdes l'activaient (Soetikno, Sari et al.; Fujiwara, Hosokawa et al. 2008; Na, Zhang et al. 2011; Lee, McGregor et al. 2013; Um, Hwang et al. 2013). L'activation de l'AMPK inhibe ACC et active la MCD, entraînant une baisse de la concentration de malonyl-CoA et l'augmentation de la β-

oxydation (Park, Kaushik et al. 2002). Nous retrouvons bien l'effet anti-lipogénique des curcuminoïdes sur l'expression des gènes de FAS et d'ACC. Cependant, l'effet activateur des curcuminoïdes auquel nous nous attendions sur la  $\beta$ -oxydation n'était retrouvé ni en présence ni en l'absence de la rispéridone. De plus, en présence de la rispéridone, l'activité de la  $\beta$ -oxydation était diminuée. Un taux élevé de malonyl-CoA pourrait être à l'origine de l'inhibition de la  $\beta$ -oxydation dû à un métabolisme en faveur de la lipogénèse. Ces résultats indiqueraient que dans notre étude les curcuminoïdes n'agissent pas significativement sur cette voie au niveau hépatique et que leurs actions seraient différentes sur ce tissu que celle décrite au niveau musculaire et adipeux (Ejaz, Wu et al. 2009; Na, Zhang et al. 2011) ;

Si un effet au niveau moléculaire était observé aucune répercussion au niveau tissulaire n'était perçue puisque d'après nos résultats les curcuminoïdes étaient incapables de réduire la stéatose hépatique induite par le traitement à la rispéridone. La diminution de l'expression des gènes impliqués dans la lipogénèse concordent avec les données de la littérature (Seo, Choi et al. 2008; Zhao, Sun et al. 2011). Cependant nos résultats concernant les expressions d'ACO et de LPL les contredisent (Asai and Miyazawa 2001; Seo, Choi et al. 2008; Shin, Ha et al. 2011). De plus, en l'absence de rispéridone, les curcuminoïdes tendaient à induire une accumulation de graisse au niveau hépatique. Ce résultat est surprenant puisque les curcuminoïdes sont connus pour réduire la stéatose hépatique (Weisberg, Leibel et al. 2008; Ejaz, Wu et al. 2009; Lee, McGregor et al. 2013). Seules quelques études révèlent un effet potentiellement hépatotoxique des curcuminoïdes (Donatus, Sardjoko et al. 1990; Deshpande, Lalitha et al. 1998). Une étude réalisée sur des hépatocytes montrait une augmentation du taux de lactate deshydrogénase associé à une baisse de la glutathione (GSH) qui pourrait être liée à une cytotoxicité de la curcumine (Donatus, Sardjoko et al. 1990). La GSH possède un rôle de détoxification et d'élimination des ROS (Reactive Oxygen Species) La contribution des ROS dans l'induction de la stéatose hépatique a largement été décrite (Videla 2009; Parola

and Marra 2011; Santos, Valentim et al. 2013). De plus, l'alimentation de souris nourries durant 14 jours avec un régime supplémenté par 1 ou 5% de curcuma entraînait une hépatotoxicité (Deshpande, Lalitha et al. 1998). Au cours de notre travail, nous avons utilisé des concentrations moindres (0,05%) sur 24 semaines, il se pourrait qu'une ingestion de faible dose sur le long terme provoque une hépatotoxicité. Toutefois, aucun effet hépatotoxique chez l'Homme n'a été reporté (Eigner and Scholz 1999; Lao, Ruffin et al. 2006), sa consommation étant comprise entre 0,2 et 0,6g par jour pour un adulte (Pasricha, Thimmayamma et al. 1983).

Au final, les curcuminoïdes par leurs actions conjointes sur l'inflammation et la lipogenèse, étaient capables de prévenir l'hépatomégalie, l'inflammation hépatique, la hausse du taux de triglycérides plasmatique et la surexpression de gènes impliqués dans la lipogenèses sans toutefois empêcher la prise de poids et le développement de la stéatose hépatique.



**Figure 57: Représentation simplifiée de l'action des curcuminoïdes et de la rispéridone au niveau d'un hépatocyte**

### 6.3.5. Dose effective des curcuminoïdes

La faible assimilation des curcuminoïdes aussi bien chez l'être humain que chez la souris ont soulevé de nombreuses interrogations quant à son efficacité clinique (Begum, Jones et al. 2008). Chez l'être humain, la concentration plasmatique de curcumine atteint 490nmol/L après 6 mois de consommation de 4g / jour de curcumine (Baum, Cheung et al. 2007). Dans notre étude, la consommation de curcuminoïdes était de 0,046mg / g de souris/ jour/ souris ce qui est équivalent à 3,25g pour un Homme de 70kg. Cette dose peut être atteinte par la consommation de 9 à 10 gélules, lorsque les gélules contiennent 350mg d'extrait de curcuma. Les curcuminoïdes ont modifié les paramètres biologiques indiquant que les concentrations

employées étaient suffisantes pour assurer l'absorption intestinale et permettre aux curcuminoïdes d'être présents dans la circulation afin d'exercer leurs effets biologiques.

Ces résultats suggèrent qu'il serait intéressant de tester si sur les patients hospitalisés en psychiatrie l'ajout de curcuminoïdes à leur traitement permettrait de réduire les troubles métaboliques induits par la rispéridone, tels que l'intolérance au glucose, et l'hypertriglycéridémie. De plus, il serait intéressant d'évaluer les patients présentant une surcharge pondérale associés à d'autres troubles tels qu'une hépatomégalie, une stéatose hépatique ou une inflammation hépatique et traités par rispéridone voient leur métabolisme hépatique s'améliorer lorsque le traitement est complété par une consommation de curcuminoïdes.

#### **6.4. Apport des techniques de résonances magnétique à l'étude des complications métaboliques**

La mise en place d'approches exploratoires non invasives et la définition de biomarqueurs représente aujourd'hui un challenge important pour comprendre et caractériser les troubles métaboliques. L'IRM et la SRM permettent de fournir des informations sur la distribution des graisses au sein de l'organisme, sur la quantité de lipides au sein de différents organes et sur la qualité de ces lipides (degrés d'insaturation). L'analyse des lipides hépatiques par la SRM en clinique et en préclinique a déjà été réalisé (Garbow, Lin et al. 2004; Johnson, Walton et al. 2008; Corbin, Furth et al. 2009). Cependant, la plupart des études précliniques publiées utilisent des modèles murins mimant l'obésité (souris ob/ob ; sous régime riche en graisse ou pauvre en méthionine choline) avec un développement d'une stéatose hépatique sévère. Dans ce type de modèles, les valeurs du HR sont comprises entre 35 et 38% (Garbow, Lin et al. 2004; Corbin, Furth et al. 2009) soit dix fois plus élevées que dans notre modèle (3,57%). La première remarque intéressante à l'issue de nos travaux est que les techniques de résonance

magnétique ont été capables de mettre en évidence des troubles métaboliques plus subtils que les modèles cités précédemment.

L'analyse volumétrique des images T1 a permis de quantifier le tissu adipeux des compartiments viscéral, sous-cutané et hépatique, résultats en parfait accord avec les données autopsiques recueillies sur les animaux appartenant aux groupes contrôles et rispéridone. À partir de ces mesures, il a été possible d'effectuer de multiples corrélations dont l'une particulièrement intéressante entre le volume du tissu adipeux viscéral et l'hyperglycémie qui souligne le lien entre adiposité viscérale et métabolisme gluco-lipidique (Rasouli, Molavi et al. 2007). En revanche la distinction entre le groupe rispéridone et rispéridone + curcuminoïdes par l'utilisation de l'imagerie T1 était plus contrastée. En effet, la réduction de la masse hépatique par les curcuminoïdes n'a pas été confirmée par l'imagerie T1. Ce résultat pourrait peut s'expliquer par un faible contraste T1 entre le foie et l'abdomen sur certaines images qui entraîne une mauvaise distinction de ces deux structures et complique ainsi la délimitation du foie avec le logiciel.

Concernant le tissu adipeux, nos images T1 indiquaient qu'en l'absence de rispéridone, les curcuminoïdes augmentaient le volume de tissu adipeux péri-ovarien alors que sa pesée lors de l'autopsie ne révélait aucune différence. Certaines souris possédaient un tissu adipeux viscéral très développé notamment celles sous rispéridone, dans ce cas le tissu péri-rénal, mésentérique et péri-ovarien sont fusionnés. Dans ces conditions il est difficile de distinguer les différents compartiments et de les quantifier. Inversement, lorsque le compartiment péri-ovarien est de petite taille la quantification se réalisait sur une unique coupe, un effet de volume partiel peut alors surestimer les mesures. Ces phénomènes peuvent expliquer ces divergences concernant le compartiment péri-ovarien entre les données autopsiques et volumétriques.

Par ailleurs, le dépôt de graisse hépatique a été évalué en SRM. Ces observations étaient en accord avec nos dosages biochimiques et histologiques confirmant ainsi la précision du HR pour quantifier les lipides intrahépatique (Garbow, Lin et al. 2004; Szczepaniak, Nurenberg et al. 2005). Ce dépôt de graisse hépatique était corrélé aux poids des animaux, mais surtout à la quantité de graisse viscérale mettant en avant le lien existant entre stéatose hépatique et adiposité viscérale. Ces résultats sont en accord avec les données cliniques et le concept du dépôt de graisse ectopique (Rasouli, Molavi et al. 2007). En revanche, ces mesures du HR ont permis de constater que la stéatose hépatique induite par la rispéridone n'était pas contrebalancée par l'apport de curcuminoïdes.

Un autre aspect plus qualitatif de la SRM, nous a permis de discriminer la proportion de lipides saturés et insaturés au niveau hépatique. Il semble que ces paramètres puissent être de bons indicateurs d'aggravation de la stéatose hépatique. En effet, la composition des acides gras de foies pathologiques est modifiée (Araya, Rodrigo et al. 2004; Videla, Rodrigo et al. 2004). L'hypothèse la plus probable repose sur la sensibilité aux ROS des fractions polyinsaturés situées au sein des membranes phospholipidiques particulièrement ceux possédant 3 doubles liaisons, entraînant un remodelage de leurs insaturations (Song, Fujimoto et al. 2000). Dans le cas de la stéatose hépatique, un stress oxydant exacerbé pourrait expliquer la diminution du taux des acides gras polyinsaturés hépatiques, d'autant plus que des études indiquent que l'excès d'acides gras induit une  $\beta$ -oxydation accrue s'accompagnant d'une forte production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale (Aronis, Madar et al. 2005). L'utilisation des techniques de chromatographie a permis d'identifier deux marqueurs principaux de la stéatose hépatique : l'augmentation du taux d'acides gras saturés (SI) et la diminution de la quantité d'acides gras polyinsaturés (PUI) (Song and Miyazawa 2001; Puri, Baillie et al. 2007). Nos résultats sont en accord avec ces observations puisque

nous retrouvons lors du traitement par la rispéridone une baisse du PUI accompagnée d'une hausse du SI.

A partir de la volumétrie, du HR et du PUI nous avons montré qu'il était possible (i) de caractériser les troubles métaboliques induits à long terme par la prise de rispéridone et (ii) leur modulation par un agent pharmacologique. Dans notre étude le HR, le PUI et le poids des animaux étaient corrélés et permettaient d'établir un index de sévérité de la stéatose hépatique. Au final, le HR, le PUI et les données volumétriques peuvent être considéré comme trois biomarqueurs pertinents pour évaluer *in vivo* et de manière non-invasive les conséquences de troubles métaboliques. Notre modèle murin associé aux techniques de résonance magnétique sont des outils qui offrent la possibilité d'explorer les effets indésirables des antipsychotiques et d'évaluer des agents pharmacologiques dans le but d'améliorer les conditions de vie et de santé des patients sous traitements.



## **Conclusion générale**

Le travail de cette thèse a permis en premier lieu de caractériser les troubles métaboliques associés à la prise au long cours de rispéridone dans un modèle murin, et de vérifier la pertinence et la plus-value prédictive des techniques de résonance magnétique vis-à-vis de ces perturbations iatrogènes. La véracité des observations expérimentales présentées dans ce travail souligne la pertinence et la proximité avec la clinique humaine de notre modèle murin. Par ailleurs, notre approche exploratoire a clairement démontré que les techniques de résonance magnétique étaient assez sensibles et précises pour mesurer et quantifier l'ensemble de ces conséquences métaboliques. Grâce à l'imagerie T1 et à la spectroscopie, des biomarqueurs diagnostiques non invasifs nous ont permis d'établir des corrélations de sévérité et de prédiction des conséquences physiopathologiques de la surcharge pondérale iatrogène. Cette première partie définit donc un cadre expérimental de l'utilisation de notre modèle murin et des techniques de résonance magnétique comme deux outils permettant d'explorer *in vivo* la modulation de troubles métaboliques soit directement par des agents pharmacologiques associés à la prise de rispéridone, soit indirectement en modifiant le régime alimentaire.

C'est à partir de ce cadre expérimental que nous avons exploré le bénéfice d'un enrichissement en curcuminoïdes du régime alimentaire. Dans la deuxième partie de ce travail, nos résultats montrent que les curcuminoïdes étaient capables, au moins en partie, de modifier le cours évolutif de l'apparition des troubles métaboliques induits par la prise de rispéridone. Les curcuminoïdes par leurs actions conjointes sur l'inflammation et la lipogenèse, étaient capables de prévenir certaines composantes du syndrome métabolique telles que l'hypertriglycémie et la tolérance au glucose, l'hépatomégalie, l'inflammation hépatique et la surexpression de gènes impliqués dans la lipogenèse sans toutefois empêcher la prise de poids et le développement de la stéatose hépatique.

Les techniques de résonance magnétique ont montré leur efficacité à appréhender ces troubles métaboliques et à définir 3 biomarqueurs non-invasifs : le HR, le PUI et la volumétrie. L'intérêt de ces techniques réside sur la possibilité aisée de les transférer chez l'homme. Toutefois pour une utilisation translationnelle fiable, simple et routinière, des caractéristiques techniques et pratiques sont à prendre en compte : (i) diminuer au maximum le temps d'acquisition notamment par la possibilité de réduire le TR de la séquence de spectroscopie; (ii) optimiser la méthode d'homogénéisation du champ magnétique au niveau hépatique ; (iii) automatiser le post-traitement des données spectroscopiques.

## Références bibliographiques

- Abbas, A. I., P. B. Hedlund, et al. (2009). "Amisulpride is a potent 5-HT<sub>7</sub> antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo." *Psychopharmacology (Berl)* 205(1): 119-28.
- Abi-Dargham, A. and M. Laruelle (2005). "Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies." *Eur Psychiatry* 20(1): 15-27.
- Abi-Dargham, A., O. Mawlawi, et al. (2002). "Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia." *J Neurosci* 22(9): 3708-19.
- Abi-Dargham, A. and H. Moore (2003). "Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia." *Neuroscientist* 9(5): 404-16.
- Adiels, M., S. O. Olofsson, et al. (2008). "Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(7): 1225-36.
- Aggarwal, S., H. Ichikawa, et al. (2006). "Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of I $\kappa$ B kinase and Akt activation." *Mol Pharmacol* 69(1): 195-206.
- Ahn, J., H. Lee, et al. (2010). "Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling." *Am J Physiol Cell Physiol* 298(6): C1510-6.
- Albaugh, V. L., J. G. Judson, et al. (2010). "Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis." *Mol Psychiatry* 16(5): 569-81.
- Albaugh, V. L., T. C. Vary, et al. (2010). "Atypical antipsychotics rapidly and inappropriately switch peripheral fuel utilization to lipids, impairing metabolic flexibility in rodents." *Schizophr Bull* 38(1): 153-66.
- Alberti, K. G., P. Zimmet, et al. (2005). "The metabolic syndrome--a new worldwide definition." *Lancet* 366(9491): 1059-62.
- Amdisen, A. (1964). "Diabetes Mellitus As A Side Effect Of Treatment With Tricyclic Neuroleptics." *Acta Psychiatr Scand* 40: SUPPL 180:411+.
- American Psychiatric Association. (1994). "Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4e éd." Washington: American Psychiatric Association.
- Angulo, P. and K. D. Lindor (2002). "Non-alcoholic fatty liver disease." *J Gastroenterol Hepatol* 17 Suppl: S186-90.
- Araya, J., R. Rodrigo, et al. (2004). "Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Clin Sci (Lond)* 106(6): 635-43.
- Arnt, J. (1995). "Differential effects of classical and newer antipsychotics on the hypermotility induced by two dose levels of D-amphetamine." *Eur J Pharmacol* 283(1-3): 55-62.
- Arnt, J., B. Bang-Andersen, et al. (2010). "Lu AE58054, a 5-HT<sub>6</sub> antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats." *Int J Neuropsychopharmacol* 13(8): 1021-33.
- Aronis, A., Z. Madar, et al. (2005). "Mechanism underlying oxidative stress-mediated lipotoxicity: exposure of J774.2 macrophages to triacylglycerols facilitates mitochondrial reactive oxygen species production and cellular necrosis." *Free Radic Biol Med* 38(9): 1221-30.
- Arsenault, B. J., D. Lachance, et al. (2007). "Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome." *Arch Intern Med* 167(14): 1518-25.
- Asai, A. and T. Miyazawa (2001). "Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue." *J Nutr* 131(11): 2932-5.
- Ashby, C. R., Jr. and R. Y. Wang (1996). "Pharmacological actions of the atypical antipsychotic drug clozapine: a review." *Synapse* 24(4): 349-94.
- Auquier, P., C. Lancon, et al. (2006). "Mortality in schizophrenia." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15(12): 873-9.
- Baldwin, C. M. and L. J. Scott (2009). "Quetiapine extended release: in schizophrenia." *CNS Drugs* 23(3): 261-9.
- Bantick, R. A., J. F. Deakin, et al. (2001). "The 5-HT<sub>1A</sub> receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics?" *J Psychopharmacol* 15(1): 37-46.
- Baptista, T., L. Hernandez, et al. (1990). "Systemic sulpiride increases dopamine metabolites in the lateral hypothalamus." *Pharmacol Biochem Behav* 37(2): 227-9.
- Baptista, T., N. M. Kin, et al. (2002). "Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives." *Pharmacopsychiatry* 35(6): 205-19.
- Baptista, T., A. Lacruz, et al. (2001). "Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved?" *Can J Psychiatry* 46(9): 829-34.
- Baptista, T., J. Zarate, et al. (2004). "Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics." *Curr Drug Targets* 5(3): 279-99.
- Basile, V. S., M. Masellis, et al. (2001). "Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle." *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 23: 45-66.
- Basu, R., J. S. Brar, et al. (2004). "The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder--bipolar subtype." *Bipolar Disord* 6(4): 314-8.
- Batel, P. (2000). "Addiction and schizophrenia." *Eur Psychiatry* 15(2): 115-22.
- Battaglia, J. (2005). "Pharmacological management of acute agitation." *Drugs* 65(9): 1207-22.
- Baum, L., S. K. Cheung, et al. (2007). "Curcumin effects on blood lipid profile in a 6-month human study." *Pharmacol Res* 56(6): 509-14.

- Bechmann, L. P., R. A. Hannivoort, et al. (2012). "The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases." *J Hepatol* 56(4): 952-64.
- Begum, A. N., M. R. Jones, et al. (2008). "Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease." *J Pharmacol Exp Ther* 326(1): 196-208.
- Bellentani, S. and M. Marino (2009). "Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)." *Ann Hepatol* 8 Suppl 1: S4-8.
- Bellentani, S., G. Saccoccio, et al. (2000). "Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy." *Ann Intern Med* 132(2): 112-7.
- Bennett, M. K., J. M. Lopez, et al. (1995). "Sterol regulation of fatty acid synthase promoter. Coordinate feedback regulation of two major lipid pathways." *J Biol Chem* 270(43): 25578-83.
- Benyaya J.(2001). "Description des médicaments." In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution?*. Paris: Acanthe édition; p. 663–723
- Bernard, D., C. Lancon, et al. (1996). "[Body weight changes under psychotropic treatment]." *Presse Med* 25(28): 1292-6.
- Bjorntorp, P. (1992). "Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome." *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl 8: S26-8.
- Blanchard, J. J., S. A. Brown, et al. (2000). "Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model." *Clin Psychol Rev* 20(2): 207-34.
- Bobon, J., A. Pinchard, et al. (1972). "Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties." *Compr Psychiatry* 13(2): 123-31.
- Boden, G. (2003). "Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis." *Life Sci* 72(9): 977-88.
- Bonekamp, S., P. Ghosh, et al. (2008). "Quantitative comparison and evaluation of software packages for assessment of abdominal adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging." *Int J Obes (Lond)* 32(1): 100-11.
- Bottomley, P. A. (1987). "Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo." *Ann N Y Acad Sci* 508: 333-48.
- Bottomley, P. A., T. H. Foster, et al. (1984). "A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age." *Med Phys* 11(4): 425-48.
- Bordet, R. (2004). "Neuroleptiques ou antipsychotiques? Typique ou atypiques?". La lettre du pharmacologue 18 (3).
- Bordet, R. Thomas P (2014). "Pharmacologie des antipsychotiques: acquis, diversité et perspectives". In.: Olié JP Editor. Les antipsychotiques : Les médicaments psychotropes Collection Psychiatrie edition Lavoisier . p 7-20
- Boyd, H. N., L. Tse, et al. (2010). "Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects." *Trends Pharmacol Sci* 31(10): 484-97.
- Bressan, R. A., K. Erlandsson, et al. (2003). "Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an in vivo quantitative [<sup>123</sup>I]epidepride SPET study of amisulpride-treated patients." *Am J Psychiatry* 160(8): 1413-20.
- Bristow, L. J., M. S. Kramer, et al. (1997). "Schizophrenia and L-745,870, a novel dopamine D4 receptor antagonist." *Trends Pharmacol Sci* 18(6): 186-8.
- Brown, R. E., D. R. Stevens, et al. (2001). "The physiology of brain histamine." *Prog Neurobiol* 63(6): 637-72.
- Brown, S., J. Birtwistle, et al. (1999). "The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia." *Psychol Med* 29(3): 697-701.
- Brown, S., H. Inskip, et al. (2000). "Causes of the excess mortality of schizophrenia." *Br J Psychiatry* 177: 212-7.
- Brown, S., M. Kim, et al. (2010). "Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia." *Br J Psychiatry* 196(2): 116-21.
- Buckley, P. F. (2005). "Olanzapine: a critical review of recent literature." *Expert Opin Pharmacother* 6(12): 2077-89.
- Carey, D. G., A. B. Jenkins, et al. (1996). "Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM." *Diabetes* 45(5): 633-8.
- Carlsson, A. (1978). "Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia." *Am J Psychiatry* 135(2): 165-73.
- Carlsson, A. (1978). "Does dopamine have a role in schizophrenia?" *Biol Psychiatry* 13(1): 3-21.
- Carlsson, A. and M. Lindqvist (1963). "Effect Of Chlorpromazine Or Haloperidol On Formation Of 3methoxytyramine And Normetanephrine In Mouse Brain." *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20: 140-4.
- Carr, D. B., K. M. Utzschneider, et al. (2004). "Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome." *Diabetes* 53(8): 2087-94.
- Casadebaig, F., A. Philippe, et al. (1997). "Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care." *Eur Psychiatry* 12(6): 289-93.
- Casey, D. E. (2005). "Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders." *Am J Med* 118 Suppl 2: 15S-22S.
- Castberg, I. and O. Spigset (2005). "Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service." *Ther Drug Monit* 27(1): 103-6.
- Catasca, J. V. and S. A. Mirowitz (1994). "T2-weighted MR imaging of the abdomen: fast spin-echo vs conventional spin-echo sequences." *AJR Am J Roentgenol* 162(1): 61-7.
- Chatelain, F., C. Kohl, et al. (1996). "Cyclic AMP and fatty acids increase carnitine palmitoyltransferase I gene transcription in cultured fetal rat hepatocytes." *Eur J Biochem* 235(3): 789-98.
- Clark, M. L., T. S. Ray, et al. (1967). "Chlorpromazine in women with chronic schizophrenia: the effect on cholesterol levels and cholesterol-behavior relationships." *Psychosom Med* 29(6): 634-42.
- Clarke, S. D. and D. B. Jump (1994). "Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription." *Annu Rev Nutr* 14: 83-98.
- Coccarello, R. and A. Moles (2010). "A murine model of atypical antipsychotic-induced weight gain and metabolic dysregulation." *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9: Unit9 33.

- Cohen, L. J. (1994). "Risperidone." *Pharmacotherapy* 14(3): 253-65.
- Cohn, T. A., G. Remington, et al. (2006). "Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report." *Can J Psychiatry* 51(6): 382-6.
- Cook, J. A. (2006). "Employment barriers for persons with psychiatric disabilities: update of a report for the President's Commission." *Psychiatr Serv* 57(10): 1391-405.
- Cooper, G. D., J. A. Harrold, et al. (2008). "Chronic clozapine treatment in female rats does not induce weight gain or metabolic abnormalities but enhances adiposity: implications for animal models of antipsychotic-induced weight gain." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2): 428-36.
- Cooper, G. D., L. C. Pickavance, et al. (2005). "A parametric analysis of olanzapine-induced weight gain in female rats." *Psychopharmacology (Berl)* 181(1): 80-9.
- Cooper, G. D., L. C. Pickavance, et al. (2007). "Effects of olanzapine in male rats: enhanced adiposity in the absence of hyperphagia, weight gain or metabolic abnormalities." *J Psychopharmacol* 21(4): 405-13.
- Cooperberg, A. A. and S. Eidlou (1956). "Haemolytic anemia, jaundice and diabetes mellitus following chlorpromazine therapy." *Can Med Assoc J* 75(9): 746-9.
- Cope, M. B., X. Li, et al. (2009). "Risperidone alters food intake, core body temperature, and locomotor activity in mice." *Physiol Behav* 96(3): 457-63.
- Cope, M. B., T. R. Nagy, et al. (2005). "Antipsychotic drug-induced weight gain: development of an animal model." *Int J Obes (Lond)* 29(6): 607-14.
- Corbin, I. R., E. E. Furth, et al. (2009). "In vivo assessment of hepatic triglycerides in murine non-alcoholic fatty liver disease using magnetic resonance spectroscopy." *Biochim Biophys Acta* 1791(8): 757-63.
- Correll, C. U., T. Lencz, et al. (2010). "Antipsychotic drugs and obesity." *Trends Mol Med* 17(2): 97-107.
- Correll, C. U., P. Manu, et al. (2009). "Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents." *Jama* 302(16): 1765-73.
- Corrigan, M. H., C. C. Gallen, et al. (2004). "Effectiveness of the selective D4 antagonist sonepiprazole in schizophrenia: a placebo-controlled trial." *Biol Psychiatry* 55(5): 445-51.
- Curran, M. P. and C. M. Perry (2001). "Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia." *Drugs* 61(14): 2123-50.
- Davis, J. M. (1974). "Dose equivalence of the antipsychotic drugs." *J Psychiatr Res* 11: 65-9.
- Davoodi, N., M. Kalinichev, et al. (2009). "Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine." *Psychopharmacology (Berl)* 203(4): 693-702.
- De Deurwaerdere, P., S. Navailles, et al. (2004). "Constitutive activity of the serotonin2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens." *J Neurosci* 24(13): 3235-41.
- De Hert, M., J. M. Dekker, et al. (2009). "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* 24(6): 412-24.
- De Kloet, A. D. and S. C. Woods (2010). "Introduction - obesity and food intake: basic and clinical approaches." *Forum Nutr* 63: 1-8.
- Delay, J., P. Deniker, et al. (1952). "[Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]." *Ann Med Psychol (Paris)* 110(2 1): 112-7.
- Delay J. Denicker P. (1961). "Methodes chimiotherapiques en psychiatrie." *paris: Masson*
- Den Boer, J. A., H. J. van Megen, et al. (1995). "Differential effects of the D1-DA receptor antagonist SCH39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* 121(3): 317-22.
- den Boer, M., P. J. Voshol, et al. (2004). "Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(4): 644-9.
- Dentin, R., J. P. Pegorier, et al. (2004). "Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression." *J Biol Chem* 279(19): 20314-26.
- Deshpande, S. S., V. S. Lalitha, et al. (1998). "Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats." *Toxicol Lett* 95(3): 183-93.
- Despres, J. P. (2006). "Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?" *Ann Med* 38(1): 52-63.
- Despres, J. P. and I. Lemieux (2006). "Abdominal obesity and metabolic syndrome." *Nature* 444(7121): 881-7.
- Despres, J. P., I. Lemieux, et al. (2008). "Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(6): 1039-49.
- Despres, J. P., S. Moorjani, et al. (1990). "Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease." *Arteriosclerosis* 10(4): 497-511.
- Diraison, F., P. Moulin, et al. (2003). "Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease." *Diabetes Metab* 29(5): 478-85.
- Dixon, W. T. (1984). "Simple proton spectroscopic imaging." *Radiology* 153(1): 189-94.
- Dollfus, S. and M. Petit (1991). "[Biological treatments of schizophrenia]." *Rev Prat* 41(7): 615-9.
- Donatus, I. A., Sardjoko, et al. (1990). "Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin. Effects on paracetamol-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and glutathione depletion in rat hepatocytes." *Biochem Pharmacol* 39(12): 1869-75.
- Donnelly, K. L., C. I. Smith, et al. (2005). "Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease." *J Clin Invest* 115(5): 1343-51.
- Ebdrup, B. H., H. Rasmussen, et al. (2011). "Serotonin 2A receptor antagonists for treatment of schizophrenia." *Expert Opin Investig Drugs* 20(9): 1211-23.
- Eckel, R. H., S. M. Grundy, et al. (2005). "The metabolic syndrome." *Lancet* 365(9468): 1415-28.

- Eigner, D. and D. Scholz (1999). "Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal." J Ethnopharmacol 67(1): 1-6.
- Ejaz, A., D. Wu, et al. (2009). "Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice." J Nutr 139(5): 919-25.
- Elizondo, A., J. Araya, et al. (2007). "Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients." Obesity (Silver Spring) 15(1): 24-31.
- Ellis, K. J. (2000). "Human body composition: in vivo methods." Physiol Rev 80(2): 649-80.
- Ellison-Wright, I. and E. Bullmore (2009). "Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia." Schizophr Res 108(1-3): 3-10.
- Ellison-Wright, I. and E. Bullmore (2010). "Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis." Schizophr Res 117(1): 1-12.
- Ey, H. and P. Sakellaropoulos (1956). "[The primary delusional state and the therapeutic action of chlorpromazine]." Evol Psychiatr (Paris)(2): 489-97.
- Feldstein, A. E., N. W. Werneburg, et al. (2004). "Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway." Hepatology 40(1): 185-94.
- Fernandez-Egea, E., M. Bernardo, et al. (2009). "Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis." Br J Psychiatry 194(5): 434-8.
- Fernandez-Egea, E., M. Bernardo, et al. (2008). "Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia." Schizophr Res 103(1-3): 110-3.
- Ferno, J., A. O. Vik-Mo, et al. (2009). "Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver." Psychopharmacology (Berl) 203(1): 73-84.
- Ferrannini, E., A. Natali, et al. (1997). "Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)." Hypertension 30(5): 1144-9.
- Ferre, P. and F. Foufelle (2007). "SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective." Horm Res 68(2): 72-82.
- Février R, Bryssine S, Valon D. (2004). "Comorbidités somatiques en psychiatrie." Santé mentale 90, 29-35
- Fievet, C. and B. Staels (2009). "Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists in diabetes and coronary artery disease." Curr Atheroscler Rep 11(4): 281-8.
- Ford, E. S., W. H. Giles, et al. (2002). "Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey." Jama 287(3): 356-9.
- Fox, C. S., J. M. Massaro, et al. (2007). "Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study." Circulation 116(1): 39-48.
- Frahm, J., H. Bruhn, et al. (1989). "Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo." Magn Reson Med 9(1): 79-93.
- Frahm, J., T. Michaelis, et al. (1989). "Localized NMR spectroscopy in vivo. Progress and problems." NMR Biomed 2(5-6): 188-95.
- Franowicz, J. S. and A. F. Arnsten (1999). "Treatment with the noradrenergic alpha-2 agonist clonidine, but not diazepam, improves spatial working memory in normal young rhesus monkeys." Neuropsychopharmacology 21(5): 611-21.
- Freyhan, F. A. (1958). "The neuroleptic action and effectiveness of prochlorperazine in psychiatric disorders." Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc 9: 32-45.
- Fujiwara, H., M. Hosokawa, et al. (2008). "Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes." Diabetes Res Clin Pract 80(2): 185-91.
- Fukao, T., G. D. Lopaschuk, et al. (2004). "Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 70(3): 243-51.
- Furth, K. E., S. Mastwal, et al. (2013). "Dopamine, cognitive function, and gamma oscillations: role of D4 receptors." Front Cell Neurosci 7: 102.
- Galassi, A., K. Reynolds, et al. (2006). "Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis." Am J Med 119(10): 812-9.
- Galici, R., J. D. Boggs, et al. (2008). "Effects of SB-269970, a 5-HT7 receptor antagonist, in mouse models predictive of antipsychotic-like activity." Behav Pharmacol 19(2): 153-9.
- Gami, A. S., B. J. Witt, et al. (2007). "Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." J Am Coll Cardiol 49(4): 403-14.
- Garbow, J. R., X. Lin, et al. (2004). "In vivo MRS measurement of liver lipid levels in mice." J Lipid Res 45(7): 1364-71.
- Garteiser, P., S. Doblbas, et al. "Calibration of a semi-automated segmenting method for quantification of adipose tissue compartments from magnetic resonance images of mice." Metabolism 62(11): 1686-95.
- Gefvert, O., B. Eriksson, et al. (2005). "Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia." Int J Neuropsychopharmacol 8(1): 27-36.
- Ginsberg, H. N. (2006). "Is the slippery slope from steatosis to steatohepatitis paved with triglyceride or cholesterol?" Cell Metab 4(3): 179-81.
- Ginsberg, H. N., Y. L. Zhang, et al. (2005). "Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes." Arch Med Res 36(3): 232-40.
- Glahn, D. C., A. R. Laird, et al. (2008). "Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis." Biol Psychiatry 64(9): 774-81.
- Glover, G. H. and E. Schneider (1991). "Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction." Magn Reson Med 18(2): 371-83.

- Gold, K. J., A. M. Kilbourne, et al. (2008). "Primary care of patients with serious mental illness: your chance to make a difference." *J Fam Pract* 57(8): 515-25.
- Goldman-Rakic, P. S., S. A. Castner, et al. (2004). "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction." *Psychopharmacology (Berl)* 174(1): 3-16.
- Goldstone, A. P., A. E. Brynes, et al. (2002). "Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome." *Am J Clin Nutr* 75(3): 468-75.
- Gonzales, A. M. and R. A. Orlando (2008). "Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes." *Nutr Metab (Lond)* 5: 17.
- Gottschling-Zeller, H., M. Birgel, et al. (1999). "Depot-specific release of leptin from subcutaneous and omental adipocytes in suspension culture: effect of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1." *Eur J Endocrinol* 141(4): 436-42.
- Gruber, S. H., G. G. Nomikos, et al. (2006). "Effects of acute and subchronic d-amphetamine on ventral striatal concentrations of neurotensin and neuropeptide Y in rats treated with antipsychotic drugs." *Eur Neuropsychopharmacol* 16(8): 592-600.
- Grundy, S. M., J. I. Cleeman, et al. (2005). "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary." *Crit Pathw Cardiol* 4(4): 198-203.
- Guillin, O., A. Abi-Dargham, et al. (2007). "Neurobiology of dopamine in schizophrenia." *Int Rev Neurobiol* 78: 1-39.
- Guiu, B., J. M. Petit, et al. (2009). "Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy." *Radiology* 250(1): 95-102.
- Gurevich, E. V., Y. Bordelon, et al. (1997). "Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study." *Arch Gen Psychiatry* 54(3): 225-32.
- Gurevich, E. V. and J. N. Joyce (1999). "Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons." *Neuropsychopharmacology* 20(1): 60-80.
- Haase, A., J. Frahm, et al. (1985). "1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging." *Phys Med Biol* 30(4): 341-4.
- Hagiwara, H., Y. Fujita, et al. (2008). "Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antipsychotic drug perospirone: role of serotonin 5-HT1A receptors." *Eur Neuropsychopharmacol* 18(6): 448-54.
- Hansen, T., A. Ingason, et al. (2011). "At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia." *Biol Psychiatry* 70(1): 59-63.
- Hardwick, J. P. (2008). "Cytochrome P450 omega hydroxylase (CYP4) function in fatty acid metabolism and metabolic diseases." *Biochem Pharmacol* 75(12): 2263-75.
- Hashimoto, T., W. S. Cook, et al. (2000). "Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting." *J Biol Chem* 275(37): 28918-28.
- Hayashi, A., M. Suzuki, et al. (2005). "Agonist diversity in 5-HT(2C) receptor-mediated weight control in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 178(2-3): 241-9.
- He, H. and J. S. Richardson (1995). "A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT2 and dopamine D2 receptors." *Int Clin Psychopharmacol* 10(1): 19-30.
- Higuchi, N., M. Kato, et al. (2008). "Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 47(11): 1122-9.
- Hu, H. H., K. S. Nayak, et al. (2010). "Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging." *Obes Rev* 12(5): e504-15.
- Huang, M. T., H. L. Newmark, et al. (1997). "Inhibitory effects of curcumin on tumorigenesis in mice." *J Cell Biochem Suppl* 27: 26-34.
- Hussain, H. K., T. L. Chenevert, et al. (2005). "Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display--early experience." *Radiology* 237(3): 1048-55.
- Hwang, J. H., D. T. Stein, et al. (2007). "Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293(6): E1663-9.
- Iizuka, K., R. K. Bruick, et al. (2004). "Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(19): 7281-6.
- Ishibashi, T., T. Horisawa, et al. (2010). "Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity." *J Pharmacol Exp Ther* 334(1): 171-81.
- Ishii, S., K. Iizuka, et al. (2004). "Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(44): 15597-602.
- Janowski, B. A., P. J. Willy, et al. (1996). "An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha." *Nature* 383(6602): 728-31.
- Jentsch, J. D., J. R. Taylor, et al. (1999). "Dopamine D4 receptor antagonist reversal of subchronic phencyclidine-induced object retrieval/detour deficits in monkeys." *Psychopharmacology (Berl)* 142(1): 78-84.
- Jeste, D. V. and C. R. Dolder (2004). "Treatment of non-schizophrenic disorders: focus on atypical antipsychotics." *J Psychiatr Res* 38(1): 73-103.
- Johnson, N. A., D. W. Walton, et al. (2008). "Noninvasive assessment of hepatic lipid composition: Advancing understanding and management of fatty liver disorders." *Hepatology* 47(5): 1513-23.
- Jump, D. B. (2004). "Fatty acid regulation of gene transcription." *Crit Rev Clin Lab Sci* 41(1): 41-78.
- Kaddurah-Daouk, R., J. McEvoy, et al. (2007). "Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia." *Mol Psychiatry* 12(10): 934-45.



- Kahn, R. S., W. W. Fleischhacker, et al. (2008). "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial." *Lancet* 371(9618): 1085-97.
- Kane, J. M. (1996). "Schizophrenia." *N Engl J Med* 334(1): 34-41.
- Kapur, S. (2003). "Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 160(1): 13-23.
- Kapur, S., O. Agid, et al. (2006). "How antipsychotics work-from receptors to reality." *NeuroRx* 3(1): 10-21.
- Kapur, S. and G. Remington (2001). "Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia." *Annu Rev Med* 52: 503-17.
- Kapur, S. and P. Seeman (2001). "Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis." *Am J Psychiatry* 158(3): 360-9.
- Kapur, S., R. B. Zipursky, et al. (1999). "Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 156(2): 286-93.
- Karam, C. S., J. S. Ballon, et al. "Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies." *Trends Pharmacol Sci* 31(8): 381-90.
- Karelis, A. D., M. Brochu, et al. (2004). "Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)?" *Diabetes Metab* 30(6): 569-72.
- Karlsson, P., L. Smith, et al. (1995). "Lack of apparent antipsychotic effect of the D<sub>1</sub>-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients." *Psychopharmacology (Berl)* 121(3): 309-16.
- Kato, M. M., M. B. Currier, et al. (2004). "Prevalence of Metabolic Syndrome in Hispanic and Non-Hispanic Patients With Schizophrenia." *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6(2): 74-77.
- Kim, H., S. E. Taksali, et al. (2008). "Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point dixon and three-point IDEAL." *Magn Reson Med* 59(3): 521-7.
- Kim, S. and N. Moustaid-Moussa (2000). "Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte." *J Nutr* 130(12): 3110S-3115S.
- Kim, S. F., A. S. Huang, et al. (2007). "From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H<sub>1</sub> receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(9): 3456-9.
- Kim, S. Y., H. I. Kim, et al. (2004). "SREBP-1c mediates the insulin-dependent hepatic glucokinase expression." *J Biol Chem* 279(29): 30823-9.
- Kirk, S. L., J. Glazebrook, et al. (2009). "Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT<sub>2C</sub> and histamine H<sub>1</sub> receptors." *Psychopharmacology (Berl)* 207(1): 119-25.
- Kiuchi, F., Y. Goto, et al. (1993). "Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids." *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 41(9): 1640-3.
- Kline, N. S. (1969). "Nomenclature vs. nature." *Int J Psychiatry* 7(5): 292-3.
- Kohjima, M., N. Higuchi, et al. (2008). "SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease." *Int J Mol Med* 21(4): 507-11.
- Koo, S. H., A. K. Dutcher, et al. (2001). "Glucose and insulin function through two distinct transcription factors to stimulate expression of lipogenic enzyme genes in liver." *J Biol Chem* 276(12): 9437-45.
- Korenyi, C. and B. Lowenstein (1968). "Chlorpromazine induced diabetes." *Dis Nerv Syst* 29(12): 827-8.
- Kramer, M. S., B. Last, et al. (1997). "The effects of a selective D<sub>4</sub> dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D<sub>4</sub> Dopamine Antagonist Group." *Arch Gen Psychiatry* 54(6): 567-72.
- Kroeze, W. K., S. J. Hufeisen, et al. (2003). "H<sub>1</sub>-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs." *Neuropsychopharmacology* 28(3): 519-26.
- Kvist, H., L. Sjostrom, et al. (1986). "Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations." *Int J Obes* 10(1): 53-67.
- Laborit, H., P. Huguenard, et al. (1952). "[A new vegetative stabilizer; 4560 R.P.]." *Presse Med* 60(10): 206-8.
- Lalloyer, F. and B. Staels (2010). "Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(5): 894-9.
- Lambert, P. A. and L. Revol (1960). "[Psychopharmacological and clinical classification of different neuroleptic drugs. General therapeutic indications in psychoses]." *Presse Med* 68: 1509-11.
- Lao, C. D., M. T. t. Ruffin, et al. (2006). "Dose escalation of a curcuminoid formulation." *BMC Complement Altern Med* 6: 10.
- Laruelle, M. (1998). "Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis." *Q J Nucl Med* 42(3): 211-21.
- Lauressergues, E., F. Martin, et al. (2011). "Overweight induced by chronic risperidone exposure is correlated with overexpression of the SREBP-1c and FAS genes in mouse liver." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 383(4): 423-36.
- Lean, M. E., T. S. Han, et al. (1995). "Waist circumference as a measure for indicating need for weight management." *Bmj* 311(6998): 158-61.
- Lecklin, A., P. Etu-Seppala, et al. (1998). "Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats." *Brain Res* 793(1-2): 279-88.
- Lecklin, A. and L. Tuomisto (1998). "The blockade of H<sub>1</sub> receptors attenuates the suppression of feeding and diuresis induced by inhibition of histamine catabolism." *Pharmacol Biochem Behav* 59(3): 753-8.
- Lee, H. I., R. A. McGregor, et al. (2013). "Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK." *Life Sci* 93(18-19): 693-9.
- Lefebvre, P., G. Chinetti, et al. (2006). "Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis." *J Clin Invest* 116(3): 571-80.

- Li, X., M. S. Johnson, et al. (2013). "Effects of risperidone on energy balance in female C57BL/6J mice." Obesity (Silver Spring) 21(9): 1850-7.
- Li, Z., S. Yang, et al. (2003). "Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease." Hepatology 37(2): 343-50.
- Lieberman, J. A., J. M. Kane, et al. (1987). "Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia." Psychopharmacology (Berl) 91(4): 415-33.
- Lieberman, J. A., T. S. Stroup, et al. (2005). "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." N Engl J Med 353(12): 1209-23.
- Lingvay, I., V. Esser, et al. (2009). "Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans." J Clin Endocrinol Metab 94(10): 4070-6.
- Lundbom, J., A. Hakkarainen, et al. (2000). "Characterizing human adipose tissue lipids by long echo time 1H-MRS in vivo at 1.5 Tesla: validation by gas chromatography." NMR Biomed 23(5): 466-72.
- Lundbom, J., A. Hakkarainen, et al. (2010). "Long-TE 1H MRS suggests that liver fat is more saturated than subcutaneous and visceral fat." NMR Biomed 24(3): 238-45.
- Lundbom, J., S. Heikkinen, et al. (2009). "PRESS echo time behavior of triglyceride resonances at 1.5T: detecting omega-3 fatty acids in adipose tissue in vivo." J Magn Reson 201(1): 39-47.
- M, D., C. U. Correll, et al. (2011). "Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care." World Psychiatry 10(1): 52-77.
- M, D. E. H., V. Schreurs, et al. (2009). "Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review." World Psychiatry 8(1): 15-22.
- Maayan, L. A. and J. Vakhruшева (2010). "Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment." Hum Psychopharmacol 25(2): 133-8.
- Machann, J., C. Thamer, et al. (2005). "Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI." J Magn Reson Imaging 21(4): 455-62.
- Machann, J., C. Thamer, et al. (2005). "Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MRS study." Magma 18(3): 128-37.
- Magana, M. M. and T. F. Osborne (1996). "Two tandem binding sites for sterol regulatory element binding proteins are required for sterol regulation of fatty-acid synthase promoter." J Biol Chem 271(51): 32689-94.
- Marchesini, G., M. Brizi, et al. (1999). "Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance." Am J Med 107(5): 450-5.
- Masaki, T., S. Chiba, et al. (2004). "Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity." Diabetes 53(9): 2250-60.
- Mathews, M. and D. J. Muzina (2007). "Atypical antipsychotics: new drugs, new challenges." Cleve Clin J Med 74(8): 597-606.
- Matsuzawa, Y., T. Funahashi, et al. (2011). "The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism." J Atheroscler Thromb 18(8): 629-39.
- Mattsson, S. and B. J. Thomas (2006). "Development of methods for body composition studies." Phys Med Biol 51(13): R203-28.
- Maudsley, H. (1979). "The Pathology of Mind (3rd edn)". London: Macmillan.
- McCreadie, R. G. (2003). "Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study." Br J Psychiatry 183: 534-9.
- McEvoy, J. P., J. M. Meyer, et al. (2005). "Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III." Schizophr Res 80(1): 19-32.
- McGarry, J. D. and D. W. Foster (1980). "Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production." Annu Rev Biochem 49: 395-420.
- McGrath, J., S. Saha, et al. (2008). "Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality." Epidemiol Rev 30: 67-76.
- Mefferd, R. B., Jr., E. H. Labrosse, et al. (1958). "Influence of chlorpromazine on certain biochemical variables of chronic male schizophrenics." J Nerv Ment Dis 127(2): 167-79.
- Meltzer, H. Y. and M. Huang (2008). "In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems." Prog Brain Res 172: 177-97.
- Meltzer, H. Y., S. Matsubara, et al. (1989). "Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values." J Pharmacol Exp Ther 251(1): 238-46.
- Meltzer, H. Y., A. A. Sommers, et al. (1986). "The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia." J Clin Psychopharmacol 6(6): 329-38.
- Micheli, F. and C. Heidbreder (2013). "Dopamine D3 receptor antagonists: a patent review (2007 - 2012)." Expert Opin Ther Pat 23(3): 363-81.
- Mitsuyoshi, H., K. Yasui, et al. (2009). "Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease." Hepato Res 39(4): 366-73.
- Mittelman, S. D., G. W. Van Citters, et al. (2002). "Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo." Diabetes 51(3): 755-61.
- Mittendorfer, B., F. Magkos, et al. (2009). "Relationship between body fat mass and free fatty acid kinetics in men and women." Obesity (Silver Spring) 17(10): 1872-7.
- Mobascher, A. and G. Winterer (2008). "The molecular and cellular neurobiology of nicotine abuse in schizophrenia." Pharmacopsychiatry 41 Suppl 1: S51-9.

- Montariol P and al. (2006). "Les patients hospitalisés en psychiatrie ont-ils un médecin traitant?" L'information psychiatrique Vol.82, N°10
- Muller, U., L. Clark, et al. (2005). "Lack of effects of guanfacine on executive and memory functions in healthy male volunteers." Psychopharmacology (Berl) 182(2): 205-13.
- Murthy, M. S. and S. V. Pande (1987). "Some differences in the properties of carnitine palmitoyltransferase activities of the mitochondrial outer and inner membranes." Biochem J 248(3): 727-33.
- Na, L. X., Y. L. Zhang, et al. (2011). "Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats." Nutr Metab Cardiovasc Dis 21(7): 526-33.
- Nagai, T., R. Murai, et al. (2009). "Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors." Psychopharmacology (Berl) 202(1-3): 315-28.
- Nakajima, S., P. Gerretsen, et al. (2013). "The potential role of dopamine D(3) receptor neurotransmission in cognition." Eur Neuropsychopharmacol 23(8): 799-813.
- Nakako, T., T. Murai, et al. (2013). "Effects of a dopamine D1 agonist on ketamine-induced spatial working memory dysfunction in common marmosets." Behav Brain Res 249: 109-15.
- Nakamuta, M., M. Kohjima, et al. (2005). "Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease." Int J Mol Med 16(4): 631-5.
- Newman-Tancredi, A., S. Gavaudan, et al. (1998). "Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT1A receptors: a [35S]GTPgammaS binding study." Eur J Pharmacol 355(2-3): 245-56.
- Nielsen, S., Z. Guo, et al. (2004). "Splanchnic lipolysis in human obesity." J Clin Invest 113(11): 1582-8.
- Nikam, S. S. and A. K. Awasthi (2008). "Evolution of schizophrenia drugs: a focus on dopaminergic systems." Curr Opin Investig Drugs 9(1): 37-46.
- Nomura, H., S. Kashiwagi, et al. (1988). "Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan." Jpn J Med 27(2): 142-9.
- Nuss, P. and C. Tessier (2010). "Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride." Curr Med Res Opin 26(4): 787-801.
- Nyberg, S., U. Nilsson, et al. (1998). "Implications of brain imaging for the management of schizophrenia." Int Clin Psychopharmacol 13 Suppl 3: S15-20.
- O'Connell, J., L. Lynch, et al. (2010). "The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity." PLoS One 5(4): e9997.
- O'Neill, H. M., G. P. Holloway, et al. (2013). "AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: implications for obesity." Mol Cell Endocrinol 366(2): 135-51.
- Obuchowicz, E. (1996). "Long-term treatment with chlorpromazine and haloperidol but not with sulpiride and clozapine markedly elevates neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat hypothalamus." Neuropeptides 30(5): 471-8.
- Oh, K. J., J. Park, et al. (2011). "Atypical antipsychotic drugs perturb AMPK-dependent regulation of hepatic lipid metabolism." Am J Physiol Endocrinol Metab 300(4): E624-32.
- Okubo, Y., T. Suhara, et al. (1997). "Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET." Nature 385(6617): 634-6.
- Olfson, M., D. Mechanic, et al. (2000). "Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia." Psychiatr Serv 51(2): 216-22.
- Opstad, K. S., B. A. Bell, et al. (2008). "An investigation of human brain tumour lipids by high-resolution magic angle spinning 1H MRS and histological analysis." NMR Biomed 21(7): 677-85.
- Osmundsen, H., J. Bremer, et al. (1991). "Metabolic aspects of peroxisomal beta-oxidation." Biochim Biophys Acta 1085(2): 141-58.
- Parada, M., L. Hernandez, et al. (1988). "Hypothalamic infusion of amphetamine increases serotonin, dopamine and norepinephrine." Physiol Behav 44(4-5): 607-10.
- Park, E. A., R. L. Mynatt, et al. (1995). "Insulin regulates enzyme activity, malonyl-CoA sensitivity and mRNA abundance of hepatic carnitine palmitoyltransferase-I." Biochem J 310 (Pt 3): 853-8.
- Park, H., V. K. Kaushik, et al. (2002). "Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise." J Biol Chem 277(36): 32571-7.
- Park, S. Y., H. J. Kim, et al. (2005). "Hormone-sensitive lipase knockout mice have increased hepatic insulin sensitivity and are protected from short-term diet-induced insulin resistance in skeletal muscle and heart." Am J Physiol Endocrinol Metab 289(1): E30-9.
- Parola, M. and F. Marra (2011). "Adipokines and redox signaling: impact on fatty liver disease." Antioxid Redox Signal 15(2): 461-83.
- Pasricha, S., B. V. Thimmayamma, et al. (1983). "Seasonal changes in the cost of balanced diets." Indian J Med Res 77: 359-65.
- Petit M and Colonna L. (1978). "Critères de choix des neuroleptiques." In: Entretien de Bichat, Thérapeutique. Paris: Expansion Scientifique p 306-8
- Pettinelli, P., T. Del Pozo, et al. (2009). "Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion." Biochim Biophys Acta 1792(11): 1080-6.
- Pick, A., J. Clark, et al. (1998). "Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat." Diabetes 47(3): 358-64.
- Pickar, D. (1995). "Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia." Lancet 345(8949): 557-62.

- Pitsikas, N., S. Zisopoulou, et al. (2008). "The selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist Ro 04-6790 attenuates psychotomimetic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801." *Behav Brain Res* 188(2): 304-9.
- Positano, V., A. Gastaldelli, et al. (2004). "An accurate and robust method for unsupervised assessment of abdominal fat by MRI." *J Magn Reson Imaging* 20(4): 684-9.
- Postic, C. and J. Girard (2008). "The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis." *Diabetes Metab* 34(6 Pt 2): 643-8.
- Puri, P., R. A. Baillie, et al. (2007). "A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 46(4): 1081-90.
- Quiles, J. L., M. D. Mesa, et al. (2002). "Curcuma longa extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(7): 1225-31.
- Raedler, T. J., F. P. Bymaster, et al. (2007). "Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia." *Mol Psychiatry* 12(3): 232-46.
- Randle, P. J., P. B. Garland, et al. (1963). "The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus." *Lancet* 1(7285): 785-9.
- Rao, D. S., N. C. Sekhara, et al. (1970). "Effect of curcumin on serum and liver cholesterol levels in the rat." *J Nutr* 100(11): 1307-15.
- Rasouli, N., B. Molavi, et al. (2007). "Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome." *Diabetes Obes Metab* 9(1): 1-10.
- Ravanic, D. B., S. M. Dejanovic, et al. (2009). "Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period." *Arq Neuropsiquiatr* 67(2A): 195-202.
- Remington, G., O. Agid, et al. (2011). "Schizophrenia as a disorder of too little dopamine: implications for symptoms and treatment." *Expert Rev Neurother* 11(4): 589-607.
- Remington, G. and S. Kapur (2000). "Atypical antipsychotics: are some more atypical than others?" *Psychopharmacology (Berl)* 148(1): 3-15.
- Remington, G., D. Mamo, et al. (2006). "A PET study evaluating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for long-acting injectable risperidone." *Am J Psychiatry* 163(3): 396-401.
- Richelson, E. and T. Souder (2000). "Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds." *Life Sci* 68(1): 29-39.
- Rijcken, C. A., T. B. Monster, et al. (2003). "Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses?" *J Clin Psychopharmacol* 23(6): 657-9.
- Robinson, D., M. G. Woerner, et al. (1999). "Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder." *Arch Gen Psychiatry* 56(3): 241-7.
- Rodriguez-Arias, M., I. Broseta, et al. (2000). "Lack of specific effects of selective D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine antagonists vs. risperidone on morphine-induced hyperactivity." *Pharmacol Biochem Behav* 66(1): 189-97.
- Ronti, T., G. Lupattelli, et al. (2006). "The endocrine function of adipose tissue: an update." *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(4): 355-65.
- Roques B. (2001). "Données sur la structure et l'activité des principales classes d'antipsychotiques." In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?*. Paris: Acanthe édition; p. 123– 35.
- Rosenbaum, M., R. L. Leibel, et al. (1997). "Obesity." *N Engl J Med* 337(6): 396-407.
- Ross, R., B. Goodpaster, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging in human body composition research. From quantitative to qualitative tissue measurement." *Ann N Y Acad Sci* 904: 12-7.
- Ross, R., L. Leger, et al. (1992). "Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables." *J Appl Physiol* (1985) 72(2): 787-95.
- Ross, R., K. D. Shaw, et al. (1993). "Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women." *Am J Clin Nutr* 57(4): 470-5.
- Rosset, A., L. Spadola, et al. (2004). "OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images." *J Digit Imaging* 17(3): 205-16.
- Roth, B. L., S. C. Craigo, et al. (1994). "Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors." *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10.
- Saha, S., D. Chant, et al. (2007). "A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?" *Arch Gen Psychiatry* 64(10): 1123-31.
- Sakata, T., K. Fukagawa, et al. (1988). "Modulation of neuronal histamine in control of food intake." *Physiol Behav* 44(4-5): 539-43.
- Sakata, T., K. Ookuma, et al. (1988). "Blockade of the histamine H<sub>1</sub>-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation." *Brain Res* 441(1-2): 403-7.
- Samaha, H. S., G. J. Kelloff, et al. (1997). "Modulation of apoptosis by sulindac, curcumin, phenylethyl-3-methylcaffeate, and 6-phenylhexyl isothiocyanate: apoptotic index as a biomarker in colon cancer chemoprevention and promotion." *Cancer Res* 57(7): 1301-5.
- Santos, J. C., I. B. Valentim, et al. (2013). "Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products." *Int J Mol Sci* 14(10): 19846-66.
- Saravane, D., B. Feve, et al. (2009). "[Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness]." *Encephale* 35(4): 330-9.
- Scarr, E. and B. Dean (2008). "Muscarinic receptors: do they have a role in the pathology and treatment of schizophrenia?" *J Neurochem* 107(5): 1188-95.
- Scarr, E. and B. Dean (2009). "Role of the cholinergic system in the pathology and treatment of schizophrenia." *Expert Rev Neurother* 9(1): 73-86.
- Schneider, C. A., W. S. Rasband, et al. (2012). "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis." *Nat Methods* 9(7): 671-5.

- Schotte, A., P. F. Janssen, et al. (1996). "Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding." *Psychopharmacology (Berl)* 124(1-2): 57-73.
- Schwartz, J. C. (2011). "The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant." *Br J Pharmacol* 163(4): 713-21.
- Schwartz, M. W., D. G. Baskin, et al. (1999). "Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system." *Am J Clin Nutr* 69(4): 584-96.
- Schwartz, M. W., S. C. Woods, et al. (2000). "Central nervous system control of food intake." *Nature* 404(6778): 661-71.
- Schwartz, M. W., S. C. Woods, et al. (2003). "Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain?" *Diabetes* 52(2): 232-8.
- Schwarz, L. and R. Munoz (1968). "Blood sugar levels in patients treated with chlorpromazine." *Am J Psychiatry* 125(2): 253-5.
- Seeman, P. (2002). "Atypical antipsychotics: mechanism of action." *Can J Psychiatry* 47(1): 27-38.
- Seeman, P. (2010). "Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia." *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4(1): 56-73.
- Seeman, P., T. Lee, et al. (1976). "Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors." *Nature* 261(5562): 717-9.
- Seeman, P. and T. Tallerico (1999). "Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine." *Am J Psychiatry* 156(6): 876-84.
- Seidell, J. C., C. J. Bakker, et al. (1990). "Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance." *Am J Clin Nutr* 51(6): 953-7.
- Seitz, H. J., M. J. Muller, et al. (1977). "Coordinate control of intermediary metabolism in rat liver by the insulin/glucagon ratio during starvation and after glucose refeeding. Regulatory significance of long-chain acyl-CoA and cyclic AMP." *Arch Biochem Biophys* 183(2): 647-63.
- Seo, K. I., M. S. Choi, et al. (2008). "Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice." *Mol Nutr Food Res* 52(9): 995-1004.
- Serretti, A., D. De Ronchi, et al. (2004). "New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects." *Curr Med Chem* 11(3): 343-58.
- Shao, W., Z. Yu, et al. (2012). "Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes." *PLoS One* 7(1): e28784.
- Sharma, A., M. L. Kramer, et al. (1999). "D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation and its implications for mental illnesses such as schizophrenia." *Mol Psychiatry* 4(3): 235-46.
- Shimano, H., J. D. Horton, et al. (1996). "Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a." *J Clin Invest* 98(7): 1575-84.
- Shin, S. K., T. Y. Ha, et al. (2011). "Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism." *Mol Nutr Food Res* 55(12): 1829-40.
- Shishodia, S., G. Sethi, et al. (2005). "Curcumin: getting back to the roots." *Ann N Y Acad Sci* 1056: 206-17.
- Shishodia, S., T. Singh, et al. (2007). "Modulation of transcription factors by curcumin." *Adv Exp Med Biol* 595: 127-48.
- Sigwald, J., D. Bouttier, et al. (1959). "[Neurological complications of neuroleptic medication]." *Rev Neurol (Paris)* 100: 553-95.
- Sillamy N. (1995). "Dictionnaire de la psychologie" *Larousse Références, Paris*, 276 p.
- Silverman, J. F., K. F. O'Brien, et al. (1990). "Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes." *Am J Gastroenterol* 85(10): 1349-55.
- Simpson, E. H., V. Winiger, et al. (2013). "Selective Overexpression of Dopamine D3 Receptors in the Striatum Disrupts Motivation but not Cognition." *Biol Psychiatry*.
- Singh, S. (2007). "From exotic spice to modern drug?" *Cell* 130(5): 765-8.
- Sniderman, A. D., R. Bhopal, et al. (2007). "Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis." *Int J Epidemiol* 36(1): 220-5.
- Soetikno, V., F. R. Sari, et al. "Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats." *J Nutr Biochem* 24(5): 796-802.
- Sokoloff, P., J. Diaz, et al. (2006). "The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders." *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5(1): 25-43.
- Sokoloff, P., L. Leriche, et al. (2013). "Direct and indirect interactions of the dopamine D(3) receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia." *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 386(2): 107-24.
- Song, J. H., K. Fujimoto, et al. (2000). "Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils." *J Nutr* 130(12): 3028-33.
- Song, J. H. and T. Miyazawa (2001). "Enhanced level of n-3 fatty acid in membrane phospholipids induces lipid peroxidation in rats fed dietary docosahexaenoic acid oil." *Atherosclerosis* 155(1): 9-18.
- Spelman, L. M., P. I. Walsh, et al. (2007). "Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia." *Diabet Med* 24(5): 481-5.
- Srinivasan, M. R. and M. N. Satyanarayana (1989). "Effect of capsaicin on skeletal muscle lipoprotein lipase in rats fed high fat diet." *Indian J Exp Biol* 27(10): 910-2.
- Staels, B., M. Maes, et al. (2008). "Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease." *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5(9): 542-53.
- Stahl, S. M., L. Mignon, et al. (2009). "Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk?" *Acta Psychiatr Scand* 119(3): 171-9.

- Stanisz, G. J., E. E. Odobina, et al. (2005). "T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T." *Magn Reson Med* 54(3): 507-12.
- Steck, H. (1954). "[Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments]." *Ann Med Psychol (Paris)* 112(2 5): 737-44.
- Strobel, K., J. van den Hoff, et al. (2008). "Localized proton magnetic resonance spectroscopy of lipids in adipose tissue at high spatial resolution in mice in vivo." *J Lipid Res* 49(2): 473-80.
- Su, T. P., A. K. Malhotra, et al. (1997). "D2 dopamine receptor occupancy: a crossover comparison of risperidone with clozapine therapy in schizophrenic patients." *Arch Gen Psychiatry* 54(10): 972-3.
- Szczepaniak, L. S., E. E. Babcock, et al. (1999). "Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo." *Am J Physiol* 276(5 Pt 1): E977-89.
- Szczepaniak, L. S., P. Nurenberg, et al. (2005). "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(2): E462-8.
- Szczypka, M. S., M. A. Rainey, et al. (2000). "Dopamine is required for hyperphagia in Lep(ob/ob) mice." *Nat Genet* 25(1): 102-4.
- Tailleux, A., K. Wouters, et al. (2012). "Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets." *Biochim Biophys Acta* 1821(5): 809-18.
- Takahashi, S., T. Tanaka, et al. (2007). "New therapeutic target for metabolic syndrome: PPARdelta." *Endocr J* 54(3): 347-57.
- Tang, Y., S. Lee, et al. (2010). "Adipose segmentation in small animals at 7T: a preliminary study." *BMC Genomics* 11 Suppl 3: S9.
- Tardieu, S., J. Micallef, et al. (2003). "Weight gain profiles of new anti-psychotics: public health consequences." *Obes Rev* 4(3): 129-38.
- Tecott, L. H., L. M. Sun, et al. (1995). "Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors." *Nature* 374(6522): 542-6.
- Tehan, B. G., E. J. Lloyd, et al. (2001). "Molecular field analysis of clozapine analogs in the development of a pharmacophore model of antipsychotic drug action." *J Mol Graph Model* 19(5): 417-26, 468.
- Thanos, P. K., M. Michaelides, et al. (2008). "Food restriction markedly increases dopamine D2 receptor (D2R) in a rat model of obesity as assessed with in-vivo muPET imaging ([11C] raclopride) and in-vitro ([3H] spiperone) autoradiography." *Synapse* 62(1): 50-61.
- Thomas, E. L., G. Hamilton, et al. (2005). "Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study." *Gut* 54(1): 122-7.
- Thumelin, S., V. Esser, et al. (1994). "Expression of liver carnitine palmitoyltransferase I and II genes during development in the rat." *Biochem J* 300 (Pt 2): 583-7.
- Tilg, H. (2010). "The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease." *Dig Dis* 28(1): 179-85.
- Tkac, I., Z. Starcuk, et al. (1999). "In vivo 1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time." *Magn Reson Med* 41(4): 649-56.
- Tong, J., E. J. Boyko, et al. (2007). "Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans." *Diabetologia* 50(6): 1156-60.
- Towler, M. C. and D. G. Hardie (2007). "AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling." *Circ Res* 100(3): 328-41.
- Uchida, H., D. C. Mamo, et al. (2008). "Monthly administration of long-acting injectable risperidone and striatal dopamine D2 receptor occupancy for the management of schizophrenia." *J Clin Psychiatry* 69(8): 1281-6.
- Um, M. Y., K. H. Hwang, et al. (2013). "Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMP-activated protein kinase." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113(3): 152-7.
- Vague, J. (1956). "The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease." *Am J Clin Nutr* 4(1): 20-34.
- Vaille C, Védie C, Azorin J-M, (2010). "Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie." *Annales medio-psychologiques* 169, 4
- van Nimwegen, L. J., J. G. Storoosum, et al. (2008). "Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism." *J Clin Endocrinol Metab* 93(2): 572-7.
- Van Tol, H. H., J. R. Bunzow, et al. (1991). "Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine." *Nature* 350(6319): 610-4.
- van Werven, J. R., J. M. Hoogduin, et al. (2009). "Reproducibility of 3.0 Tesla magnetic resonance spectroscopy for measuring hepatic fat content." *J Magn Reson Imaging* 30(2): 444-8.
- Venkatasubramanian, G., S. Chittiprol, et al. (2007). "Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia." *Am J Psychiatry* 164(10): 1557-60.
- Vessby, B., I. B. Gustafsson, et al. (2002). "Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action." *Ann N Y Acad Sci* 967: 183-95.
- Vial-Cholley, E. (2010). "[Psychiatric disorders and somatic pathologies]." *Soins Psychiatr*(268): 16-9.
- Vidarsdottir, S., J. E. de Leeuw van Weenen, et al. (2009). "Effects of olanzapine and haloperidol on the metabolic status of healthy men." *J Clin Endocrinol Metab* 95(1): 118-25.
- Videla, L. A. (2009). "Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms." *World J Hepatol* 1(1): 72-8.
- Videla, L. A., R. Rodrigo, et al. (2004). "Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease." *Free Radic Biol Med* 37(9): 1499-507.

- Volkow, N. D., G. J. Wang, et al. (2008). "Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors." *Neuroimage* 42(4): 1537-43.
- Voshol, P. J., G. Haemmerle, et al. (2003). "Increased hepatic insulin sensitivity together with decreased hepatic triglyceride stores in hormone-sensitive lipase-deficient mice." *Endocrinology* 144(8): 3456-62.
- Wang, B. and F. F. Chehab (2006). "Deletion of the serotonin 2c receptor from transgenic mice overexpressing leptin does not affect their lipodystrophy but exacerbates their diet-induced obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 351(2): 418-23.
- Wang, J., I. M. Otori, et al. (2010). "Sulpiride augmentation for schizophrenia." *Schizophr Bull* 36(2): 229-30.
- Weiden, P. J., J. A. Mackell, et al. (2004). "Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance." *Schizophr Res* 66(1): 51-7.
- Weis, J., L. Johansson, et al. (2008). "Assessment of lipids in skeletal muscle by high-resolution spectroscopic imaging using fat as the internal standard: comparison with water referenced spectroscopy." *Magn Reson Med* 59(6): 1259-65.
- Weisberg, S. P., R. Leibel, et al. (2008). "Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes." *Endocrinology* 149(7): 3549-58.
- Wellen, K. E. and G. S. Hotamisligil (2005). "Inflammation, stress, and diabetes." *J Clin Invest* 115(5): 1111-9.
- Wilhelm Poll, L., H. J. Wittsack, et al. (2003). "A rapid and reliable semiautomated method for measurement of total abdominal fat volumes using magnetic resonance imaging." *Magn Reson Imaging* 21(6): 631-6.
- Wirshing, D. A., W. C. Wirshing, et al. (1999). "Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities." *J Clin Psychiatry* 60(6): 358-63.
- Woods, S. W. (2003). "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." *J Clin Psychiatry* 64(6): 663-7.
- Wu, Z., Y. Xie, et al. (1995). "Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis." *Genes Dev* 9(19): 2350-63.
- Wurslin, C., J. Machann, et al. (2010). "Topography mapping of whole body adipose tissue using a fully automated and standardized procedure." *J Magn Reson Imaging* 31(2): 430-9.
- Xu, Y., B. S. Ku, et al. (2005). "The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice." *Eur J Pharmacol* 518(1): 40-6.
- Yamashita, H., M. Takenoshita, et al. (2001). "A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(16): 9116-21.
- Yushkevich, P. A., J. Piven, et al. (2006). "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability." *Neuroimage* 31(3): 1116-28.
- Zavaroni, I., E. Bonora, et al. (1989). "Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance." *N Engl J Med* 320(11): 702-6.
- Zhao, J., X. B. Sun, et al. (2011). "Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin." *Mol Cell Biochem* 351(1-2): 19-28.
- Zimmermann, U., T. Kraus, et al. (2003). "Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients." *J Psychiatr Res* 37(3): 193-220.