



HAL
open science

Biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dépression et réponse aux antidépresseurs

Abd El Kader Ait Tayeb

► **To cite this version:**

Abd El Kader Ait Tayeb. Biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dépression et réponse aux antidépresseurs. Pharmacologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASQ019 . tel-04368930

HAL Id: tel-04368930

<https://theses.hal.science/tel-04368930v1>

Submitted on 2 Jan 2024

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.

Biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dépression et réponse aux antidépresseurs

*Peripheral biomarkers of mitochondrial metabolism,
depression and antidepressant treatment*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 569, Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué (ITFA)
Spécialité de doctorat : Sciences pharmacologiques
Graduate School : Santé et médicaments. Référent : Faculté de pharmacie

Thèse préparée dans l'unité de recherche : **Équipe MOODS –
Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP U1018)
(Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM)**
sous la direction de **Céline VERSTUYFT** Professeure des Universités – Praticienne hospitalière, et
d'**Emmanuelle CORRUBLE**, Professeure des Universités – Praticienne hospitalière

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 23 mai 2023, par

Abd El Kader AIT TAYEB

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Zoubir DJERADA PU-PH, Université de Reims	Président
Nicolas PICARD PU-PH, Université de Limoges	Rapporteur & Examineur
Jean-Luc CRACOWSKI PU-PH, Université Grenoble Alpes	Rapporteur & Examineur
Jean-François BENOIST PU-PH, Université Paris-Saclay	Examineur
Elise LEBIGOT PH, CHU de Bicêtre	Examinatrice

Titre : Biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dépression et réponse aux antidépresseurs

Mots clés : Dépression, Antidépresseurs, Mitochondrie, Stress oxydatif, Métabolomique, Pharmacogénétique

Introduction : Récemment, des études pré-cliniques et cliniques confirment le rôle majeur que pourrait jouer la mitochondrie dans la physiopathologie des troubles psychiatriques et du trouble dépressif caractérisé (TDC) en particulier ainsi que dans la réponse aux traitements antidépresseurs. La mitochondrie est en effet impliquée dans de multiples voies cellulaires, de la production d'énergie à la réduction du stress oxydatif. Parmi les molécules en jeu, se trouvent l'acetyl-L-carnitine (ALC), essentielle à l'homéostasie de l'acétyl-CoA, les acylcarnitines, indispensable aux transports des acides gras dans la lumière mitochondriale pour la réalisation de β -oxydation de ceux-ci, ainsi que la Superoxyde dismutase de type 2 (SOD2), première barrière de protection contre le stress oxydatif. L'objectif de cette thèse est l'évaluation du potentiel intérêt de biomarqueurs du TDC et de la réponse aux traitements.

Méthodes : Ce travail repose sur les données issues des cohortes METADAP et VARIETE. METADAP est une cohorte de 624 patients âgés de 18 à 65 ans, souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) dans un contexte de TDC nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur, prospective, multicentrique et naturaliste. Les patients bénéficient d'une évaluation clinico-biologique à l'inclusion, à 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'introduction du traitement. VARIETE est une cohorte multicentrique de 895 sujets sains âgés de 18 à 89 ans. Les biomarqueurs analysés sont des paramètres métabolomiques (L-carnitine, de l'ALC et de 38 acylcarnitines), des paramètres inflammatoires (CRP et cytokines) et le polymorphisme génétique rs4880 (Val16Ala) du *SOD2*.

Résultats : 1) Il n'est pas retrouvé d'association entre le polymorphisme rs4880 de *SOD2* et la réponse clinique ou inflammatoire (CRP, IL-6, IL-10, IL-1 β et TNF- α) après un traitement antidépresseur chez les patients déprimés. 2) Une diminution de l'ALC et une augmentation de la L-carnitine et du ratio L-carnitine/ALC sont observées chez les patients déprimés par rapport aux contrôles. Après traitement antidépresseur, une normalisation progressive de ces 3 paramètres jusqu'à une disparition des différences entre les patients et les contrôles est constatée. Enfin, le ratio L-Carnitine/ALC à l'inclusion est associé à la réponse et à la rémission à 3 mois. 3) Une association entre la diminution des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues et la présence d'un EDC est retrouvée. Les différences entre les patients déprimés et les sujets sains vont progressivement disparaître au cours du temps. Il n'y a pas d'association entre ces paramètres et la réponse chez les patients.

Conclusion : Ce travail retrouve une association entre des biomarqueurs périphériques reflétant l'activité mitochondriale, les acylcarnitines, et la dépression et la réponse aux antidépresseurs. Les données suggèrent une altération des fonctions mitochondriales, notamment de la β -oxydation des acides gras chez les patients souffrant d'un EDC avec une restauration de celle-ci après traitement. Cependant, les liens entre la réponse clinique et l'effet biologique des antidépresseurs sur les acylcarnitines demeurent controversés et nécessiteront des explorations ultérieures. Enfin, des études indépendantes devront répliquer ces résultats avant de pouvoir envisager les acylcarnitines comme biomarqueurs de l'EDC dans la pratique courante.

Title : Peripheral biomarkers of mitochondrial metabolism, depression and antidepressant treatment

Keywords : Depression, Antidepressant, Mitochondria, Oxidative stress, Metabolomics, Pharmacogenetics

Introduction: Recently, growing evidence from preclinical and clinical studies suggest the central role that mitochondria may play into the pathophysiology of mental disorders and particularly of the major depressive disorder (MDD) as well as in the antidepressant response. Mitochondria are involved in multiple cellular pathways, from the energy production to oxidative stress. Among the concerned molecules are acetyl-L-carnitine (ALC), essential for acetyl-CoA homeostasis, acylcarnitines, essential for the transport of fatty acids into the mitochondrial lumen for the realization of the fatty acid β -oxidation (FAO), and Type 2 superoxide dismutase (SOD2), the first protective barrier against oxidative stress. The objective of this thesis is the evaluation of the interest of potential biomarkers of MDD and response to treatments.

Methods: This thesis is based on data from the METADAP and VARIETE cohorts. METADAP is a prospective, multicenter, naturalistic cohort of 624 patients aged 18 to 65 years, suffering from a major depressive episode (MDE) in a context of MDD requiring a new antidepressant treatment. Patients are clinically and biologically assessed at inclusion, 1 month, 3 months and 6 months after the treatment onset. VARIETE is a multicenter cohort of 895 healthy subjects aged 18 to 89 years. Biomarkers analyzed were metabolomic parameters (L-carnitine, ALC and 38 acylcarnitines), inflammatory parameters (CRP and cytokines) and the rs4880 (Val16Ala) genetic polymorphism of *SOD2*.

Results: 1) No association were found between the rs4880 polymorphism of *SOD2* and clinical or inflammatory response (CRP, IL-6, IL-10, IL-1 β and TNF- α) after antidepressant treatment in depressed patients. 2) Decreased ALC and increased L-carnitine and L-carnitine/ALC ratio were observed in depressed patients compared with controls. After antidepressant treatment, a progressive normalization of these 3 parameters until a complete restoration was observed between patients and controls. Finally, the baseline L-Carnitine/ALC ratio was associated with response and remission at 3 months. 3) An association between decreased levels of medium and long chain acylcarnitines and the presence of MDE was found. The differences between depressed patients and healthy subjects gradually disappeared over time. There was no association between these parameters and the response in the patient.

Conclusion: This thesis identifies an association between peripheral biomarkers reflecting mitochondrial activity with depression and response to antidepressant treatment. The data suggest impaired mitochondrial function, including β -fatty acid oxidation in patients with MDE in a context of MDD. However, the links between clinical response and the biological effect of antidepressants on L-carnitine, ALC and acylcarnitines remain unclear and will require further exploration. Finally, independent studies will be necessary to replicate these results before acylcarnitines can be considered as biomarkers of MDE in clinical practice.

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Céline VERSTUYFT,

Pour tes enseignements et ton encadrement depuis tant d'années (en commençant par le Master 2, puis comme interne dans ton service, en passant aussi par le DESC de pharmacologie, et aujourd'hui pour ce Doctorat et mon assistanat), mais surtout pour ta bienveillance, ton soutien, tes conseils et ton amitié, je voudrais tout simplement te dire merci ! C'est un privilège pour moi de pouvoir travailler avec toi. Trouve ici l'expression de mon plus profond respect.

A Madame la Professeure Emmanuelle CORRUBLE,

Je voudrais tout d'abord vous remercier pour votre encadrement et vos enseignements tant concernant ma formation scientifique que médicale durant les dix ans que j'ai passé dans votre service (du premier jour de mon externat à mon dernier jour de clinicat). Je voudrais également vous remercier pour toutes les opportunités que vous m'avez offerte durant toutes ces années. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce manuscrit. C'est un honneur pour moi que ce travail soit évalué par votre expertise. Veuillez recevoir le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteur. Je voudrais également vous remercier de rendre simple ce qui semblait si complexe durant vos enseignements du DESC de pharmacologie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Zoubir DJERADA,

Je voudrais vous remercier d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Je voudrais aussi vous remercier pour tous les échanges que j'ai pu avoir avec vous qui m'ont toujours enrichi. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-François BENOIST,

Je voudrais vous remercier de me faire l'honneur d'évaluer ce travail et de participer à mon jury de thèse. C'est une chance pour moi que ce travail soit jugé par vos connaissances et votre expertise. Veuillez recevoir le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A Madame la Docteure Elise LEBIGOT,

Je voudrais vous remercier de me faire l'honneur de participer à mon jury et de permettre l'évaluation de ce manuscrit par votre expertise sur le métabolisme mitochondrial. Veuillez recevoir le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Laurent BECQUEMONT,

Je voudrais te remercier pour tes enseignements, ton soutien, tes conseils et pour le temps que tu consacres à mes travaux depuis tant d'années. Trouve ici le témoignage de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Jérôme BOULIGAND,

Je voudrais te remercier pour ton accompagnement, ton optimisme et pour tes enseignements dans une discipline qui n'était pas la mienne. Trouve ici l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Romain COLLE,

Je voudrais te remercier de ta disponibilité, tes encouragements et ton soutien depuis le début de ma formation. Je voudrais aussi te remercier d'avoir permis que chaque jour de travail soit agréable ! Trouve ici le témoignage de ma plus grande amitié.

A l'ensemble de l'équipe MOODS,

Je voudrais remercier l'ensemble des membres de l'équipe de recherche MOODS pour leurs conseils et pour tous les échanges que j'ai pu avoir avec eux. Je voudrais plus spécifiquement remercier le ***Docteur Khalil EL-ASMAR*** pour tous ses enseignements en statistiques et ***Kenneth CHAPPELL*** pour m'avoir initié à la bio-informatique.

A l'ensemble du service de psychiatrie du CHU de Bicêtre,

Je voudrais remercier tout le personnel, médical comme paramédical, passé et présent, du service de psychiatrie de Bicêtre pour toutes ces années d'exercice au près d'eux. Vous avez rendu ces années passionnantes. Merci encore !

A l'ensemble de l'équipe de GMPH du CHU de Bicêtre,

Je voudrais remercier tous les membres du service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie pour mon accueil dans votre service et d'avoir permis que je m'y sente rapidement à l'aise.

A mes amis, de tous horizons. Merci pour tous ces bons moments passés et à venir.

A ma famille. A ma mère, merci pour ta présence et pour tout ce que tu as fait pour moi depuis mes premiers jours, littéralement... ***A mon frère,*** qui a toujours été mon premier soutien et qui a cru en moi depuis aussi loin que je me souviens. ***A Maryline,*** mon gars sûr. ***A mon neveu, Zachariah et ma nièce, Soraya.***

A Corina. Certains disent que « *la thèse est une expérience totalisante et absorbante, dans lequel le conjoint est embarqué. Jusqu'à parfois être englouti* ». Je te remercie pour ton soutien sans faille et ta patience durant ces quatre années. Je te remercie surtout pour toutes ces années de bonheur qui ne font que commencer !

A tous ceux que j'ai oublié de citer, je pense aussi à vous.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
PREAMBULE	8
I. PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES	9
I.1. Le trouble dépressif caractérisé	9
I.1.1. La clinique du trouble dépressif caractérisé	9
I.1.2. Le traitement du trouble dépressif caractérisé.....	10
I.2. Mitochondrie et dépression	11
I.2.1 Généralités.....	11
I.2.2. Dépression et fonction mitochondriale chez l’animal	13
I.2.3. Dépression, antidépresseurs et mitochondrie en clinique.....	14
I.3. Les biomarqueurs dans le trouble dépressif caractérisé	16
I.3.1. Généralités	16
I.3.2. Biomarqueurs de la dépression et pharmacogénétique	17
I.3.3. La dépression à l’ère de la métabolomique	18
I.4. Dépression, antidépresseurs et métabolites mitochondriaux	19
I.4.1. Superoxyde Dismutase (SOD), stress oxydatif mitochondrial et inflammation.....	19
I.4.1.1. Le stress oxydatif et SODs : Processus physiologiques et pathologiques	19
I.4.1.2 SOD2, stress oxydatif, inflammation et dépression	20
I.4.2. Acétyl-L-carnitine.....	21
I.4.2.1. Le rôle physiologique de l’acétyl-L-carnitine	21
I.4.2.2. Modèles précliniques de dépression et acétyl-L-carnitine.....	22
I.4.2.3. Dépression, antidépresseur et acétyl-L-carnitine en clinique	22
I.5.3. Acylcarnitines et β -oxydation des acides gras	23
I.5.3.1. La fonction de la β -oxydation des acides gras dans l’organisme	23
I.5.3.2. Acylcarnitines et β -oxydation dans les modèles animaux de dépression	25
I.5.3.3. EDC chez l’être humain, acylcarnitines et β -oxydation des acides gras	26
I.6. Objectifs et hypothèses	27
II. SECONDE PARTIE : METHODES	29
II.1. La cohorte METADAP	29
II.1.1. Plan expérimental	29
II.1.2. Population étudiée	29
II.1.2.1. Critères d’inclusion	29
II.1.2.2. Critères de non-inclusion	30
II.1.3. Traitements	30
II.1.3.1. Traitements évalués	30
II.1.3.2. Traitements psychotropes tolérés.....	31
II.1.4. Evaluation clinique	31
II.1.5. Description générale de la cohorte.....	31
II.2. La cohorte VARIETE	32
II.2.1. Plan expérimental	32
II.2.2. Population étudiée	33
II.2.2.1. Critères d’inclusion.....	33
II.2.2.2. Critères de non-inclusion	33
II.2.3. Description générale de la cohorte.....	33
II.3. Prélèvement et conservation des échantillons biologiques	34
II.4. Dosages plasmatiques	34
II.4.1. Analyses métabolomiques des acylcarnitines plasmatiques	34
II.4.2. Les dosages plasmatiques de la CRP et des cytokines.....	35
II.5. Le génotypage du polymorphisme rs4880	35
II.6. Analyses statistiques	36

III. TROISIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS	38
III.1. Le polymorphisme génétique de <i>SOD2</i> (rs4880) n'a pas d'influence sur la réponse aux antidépresseurs et sur les biomarqueurs inflammatoires durant un suivi de 6 mois chez les patients déprimés	38
III.1.1. Résultats principaux	38
III.1.2. Synthèse de la discussion	39
III.1.3. Publication.....	39
III.2. Les modifications plasmatiques de l'acétyl-L-carnitine et de la L-carnitine dans les épisodes dépressifs caractérisés : une étude cas-témoin avant et après traitement	54
III.2.1. Résultats principaux	54
III.2.2. Synthèse de la discussion	55
III.2.3. Publication.....	55
III.3. Les acylcarnitines dans les EDC avant et après traitement antidépresseur : Résultats d'une étude cas-témoins	86
III.3.1. Résultats principaux	86
III.3.2. Synthèse de la discussion	87
III.3.3. Publication.....	87
IV. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	120
IV.1. Synthèse des résultats	120
IV.2. Dépression et stress oxydatif	122
IV.3. ALC et L-carnitine, sont-ils seulement des biomarqueurs du métabolisme énergétique ?	125
IV.4. La β-oxydation des acides gras, une voie trop peu explorée dans l'EDC	127
IV.4.1. La β -oxydation des acides gras dans les maladies mentales et neurologiques	127
IV.4.2. Les variations de l'activité de la β -oxydation des acides gras.....	129
IV.5. Les carnitines, les modulateurs mitochondriaux et la β-oxydation des acides gras, quelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge de l'EDC ?	131
IV.5. Principales forces	135
IV.6. Principales limites	135
IV.7. Perspectives	137
IV.7.1. Perspectives physiopathologiques	137
IV.7.2. Perspectives diagnostiques et thérapeutiques	138
V. CINQUIEME PARTIE : CONCLUSION	140
VI. BIBLIOGRAPHIE	141

LISTE DES ABREVIATIONS

ACNP : Collège Américain de NeuroPsychopharmacologie
ACS : Acyl-CoA synthetase
ADNmt : ADN mitochondrial
ALC : Acétyl-L-Carnitine
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANOVA : Test F de variance
APHP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ATP : Adénosine triphosphate
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMI : Indice de masse corporel
CAT : Carnitine Acetyltransferase
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CoA : Coenzyme A
CoQ10 : Co-enzyme Q10
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPT1 : Carnitine Palmitoyl Transferase I
CPT2 : Carnitine Palmitoyl Transferase II
CRB : Centre de ressources biologiques
CRP : C-reactive protein
CTE : Chaîne de transport des électrons
CYP : Cytochrome P450
DRCI : Direction de la recherche clinique et de l'innovation
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECT : Electro-convulsivothérapie
EDC : Episode dépressif caractérisé
FADH₂ : Flavine adénine dinucleotide
FIA : Analyse par injection en flux continu
FRL : Flinders-Resistant Line
FSL : Flinders-Sensitive Line
GPx : Glutathion peroxydase
GWAS : Etude d'association pangénomique
IGF-1 : Insulin-like growth factor

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HDRS-17 : Echelle de notation de la dépression de Hamilton à 17 items
IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCAD : Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
LLOQ : Limite inférieure de quantification
LOCF : Last Observation Carried Forward
LOD : Limite inférieure de détection
METADAP : Do Antidepressants Induce Metabolic Syndromes METADAP Study
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
NAC : N-acétyl-Cystéine
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NGF : Nerve growth factor
O₂ : Dioxygène
O₂⁻ : Ion superoxyde
PBMC : Cellules sanguines périphériques mononuclées
PHRC : Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique
QIDS-SR : Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report
RMN : Résonance magnétique nucléaire
RNPGx : Réseau francophone de Pharmacogénétique
ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène
RR : Risque relatif
rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne
SM : Spectroscopie de masse
SOD : Superoxyde dismutase
SZV : Zone sous ventriculaire
TDC : Trouble dépressif caractérisé
UCMS : Modèle de stress chronique léger imprévisible
VARIETE : Establishment of Reference Values for Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) in the General Population
VIH : Virus d'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I. Exemples d'anomalies mitochondriales retrouvées dans différents modèles de dépression chez le rongeur.

Figure 1. Associations décrites entre la fonction mitochondriale et la dépression et les antidépresseurs.

Figure 2. Représentation simplifiée du processus de détoxification du stress oxydatif mitochondrial.

Figure 3. Représentation simplifiée du métabolisme énergétique mitochondrial.

Figure 4. Représentation simplifiée du bilan de la β -oxydation des acides gras.

Figure 5. Schéma de synthèse des différents paramètres étudiés dans la thèse.

Figure 6. Diagramme de flux de la cohorte METADAP.

Figure 7. Synthèse des résultats sur l'ALC et la L-carnitine.

Figure 8. Synthèses des différentes associations identifiées dans la thèse.

PREAMBULE

Le trouble dépressif caractérisé (TDC) est une pathologie psychiatrique fréquente ayant un retentissement majeur pour le patient et la société. Cependant, malgré sa prévalence, la physiopathologie de ce trouble demeure mal connue. De ce fait, la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) dans un contexte de TDC demeure médiocre, avec moins de la moitié des patients présentant une réponse satisfaisante après une première tentative thérapeutique. Afin d'améliorer la prise en charge de l'EDC dans un contexte de TDC, il est nécessaire d'identifier de nouveaux biomarqueurs de la dépression d'une part, et de la réponse au traitement d'autre part. En effet, les biomarqueurs connus à ce jour n'ont pas permis une amélioration franche de la prise en charge du trouble. Avec l'expansion des techniques d'analyses génétiques et de métabolomique, de plus en plus de biomarqueurs sont étudiés actuellement, incluant ceux en lien avec la fonction mitochondriale.

L'objectif de ce travail de thèse est de permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs de la dépression et de la réponse à un traitement antidépresseur en lien avec le métabolisme mitochondrial. Ainsi, trois axes ont été explorés dans ce travail :

- Le premier axe étudie l'association entre le polymorphisme génétique rs4880 du *SOD2* et les réponses cliniques et inflammatoires après un traitement antidépresseur chez les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC ;
- Le deuxième axe explore les associations des concentrations plasmatiques de L-carnitine et d'acétyl-L-carnitine avec l'EDC, dans un contexte de TDC, et avec la réponse thérapeutique après un traitement antidépresseur ;
- Le troisième axe recherche des associations de la β -oxydation des acides gras (évaluée par l'analyse des profils métabolomiques d'acylcarnitines) avec la dépression et avec la réponse au traitement antidépresseur.

I. PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES

I.1. Le trouble dépressif caractérisé

I.1.1. La clinique du trouble dépressif caractérisé

Le trouble dépressif caractérisé (TDC) est une pathologie psychiatrique qui se définit comme la succession d'épisodes dépressifs caractérisés (EDC). L'EDC est décrit, selon les critères de la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (APA, 2013), comme l'association d'une humeur triste, ou d'une anhédonie (perte de plaisir), avec d'autres symptômes comme une modification du poids, une insomnie, un ralentissement psychomoteur, une asthénie, une faible estime de soi, des difficultés à la concentration, mais surtout la présence d'idées ou d'intentionnalités suicidaires. Ces symptômes doivent être présents depuis au moins 14 jours et ne doivent pas pouvoir être imputables à une maladie somatique, à la prise d'une substance psychoactive ou à un deuil. Cette définition est la plus consensuelle, le DSM-5 faisant office de document de référence, internationalement reconnu pour l'établissement des diagnostics des troubles psychiatriques.

Le TDC, une affection fréquente touchant plus de 300 millions de personnes, est devenu la principale cause d'incapacité dans le monde, représentant 7,5% de l'ensemble des années vécues avec une incapacité imputable à une maladie (WHO, 2017). Le coût annuel des troubles mentaux, dont le TDC est de loin le premier représentant, est estimé entre 2000 et 9000 milliards US\$ dans le monde (Chisholm et al. 2016). La prévalence annuelle de la maladie est de 6% et la prévalence vie-entière est de 16,2%, avec un sex-ratio de deux femmes pour un homme. Le TDC est retrouvé dans tous les milieux ethniques, sociaux et culturels. Il a un retentissement sur le long cours.

Après la rémission à la suite d'un EDC, le risque d'avoir un nouvel épisode est d'au moins 50% après un EDC unique et de plus de 80% par la suite. En moyenne, les patients souffrant d'un TDC présenteront entre cinq et neuf EDC dans leur vie (Burcusa et Iacono 2007 ; Malhi et Mann 2018). Le TDC augmente le risque de mortalité de 60 à 80% et sa contribution dans toutes les causes de mortalité est de 10%. En plus de la mortalité secondaire au suicide (Jollant et al. 2020), il est également intéressant de noter que le TDC est un facteur de risque de nombreuses pathologies ayant également une composante inflammatoire, comme les pathologies cardiovasculaires et métaboliques, avec une augmentation du risque d'hypertension artérielle (RR=1,4), d'accident vasculaire cérébral (RR=2,0), de pathologies cardiaques (RR=1,8), de diabète (RR=1,6) et d'obésité (RR=1,6) (Cracowski et al. 2014 ; C. A. Köhler et al. 2017 ; Malhi et Mann 2018; Otte et al. 2016).

I.1.2. Le traitement du trouble dépressif caractérisé

Le traitement d'un EDC dans le contexte d'un TDC repose, selon les recommandations actuelles, sur la mise en place d'un traitement antidépresseur (APA, 2010 ; R. W. Lam et al. 2016 ; HAS, 2017), en association à une prise en charge psychothérapeutique. Les molécules de première intention recommandées appartiennent à la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et à la classe des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa), non pas pour une meilleure efficacité mais pour un meilleur profil de tolérance (Cipriani et al. 2018 ; Malhi et al. 2021). En cas de réponse insuffisante ou de mauvaise tolérance clinique, les antidépresseurs tricycliques, les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) ou les autres antidépresseurs (Miansérine, Mirtazapine, Agomélatine) peuvent être utilisés en seconde intention. En cas de pharmacorésistance, généralement définie comme l'absence de réponse à deux traitements pharmacologiques (Malhi et al. 2021 ; Rybak et al. 2021), des traitements physiques peuvent être mis en place comme la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) ou l'électro-convulsivothérapie (ECT). Après un premier traitement antidépresseur bien conduit au regard des recommandations, à savoir une durée de quatre semaines à posologie efficace (APA, 2010; HAS, 2017), seulement un tiers des patients sont en rémission (réponse thérapeutique complète). La rémission est définie comme une disparation quasi-totale des symptômes dépressifs. Un tiers des patients traités présentent une réponse partielle, définie comme la diminution de moitié des symptômes dépressifs. Enfin, un tiers montrent une absence de réponse aux traitements antidépresseurs (Trivedi et al. 2006).

Dans une méta-analyse, regroupant l'ensemble des essais thérapeutiques randomisés réalisés ces trente dernières années et étudiant les antidépresseurs *versus* placebo pour le traitement de l'EDC dans un contexte de TDC, les antidépresseurs ne permettent qu'une augmentation de 42% du taux de réponse par rapport au placebo (Undurraga et Baldessarini 2012). Dans STAR*D, une cohorte états-unienne de près de 3000 patients (incluant 75,8% de caucasiens et 17,6% d'afro-américains) déprimés unipolaires suivis en ambulatoire (Rush et al. 2004), seulement 27,5% à 32,9% des patients (selon l'échelle utilisée) sont en rémission à la suite d'un traitement par citalopram (ISRS) en première intention (Trivedi et al. 2006). Toujours concernant la rémission dans la cohorte STAR*D, seulement 67% des patients sont en rémission après quatre essais de traitements différents bien conduits (Trivedi et al. 2006). L'amélioration des taux de réponse/rémission à un traitement antidépresseur peut et doit se faire par la détermination de facteurs prédictifs (cliniques ou biologiques/biomarqueurs) de la réponse aux traitements, chez un patient donné, afin d'optimiser les stratégies de prescription (Riedel et al. 2011).

I.2. Mitochondrie et dépression

De tous temps, de multiples hypothèses tentant d'expliquer les mécanismes de la dépression ont été proposés, Hippocrate décrivant déjà, durant l'Antiquité, la mélancolie (Juraville 2009). L'hypothèse la plus répandue de nos jours est le modèle monoaminergique. Cette théorie a émergé devant le mécanisme d'action et l'efficacité des premiers antidépresseurs qui étaient des inhibiteurs de la recapture des monoamines. Cependant, ce modèle, selon lequel la dépression serait une maladie impliquant seulement les neurones et les neurotransmetteurs, s'avéra bien insuffisant pour expliquer le trouble et est de plus en plus remis en question (Moncrieff et al. 2022 ; Otte et al. 2016).

Les données actuelles suggèrent des atteintes à de multiples niveaux intriqués dans la physiopathologie du TDC (Kupfer et al 2012 ; Malhi et Mann 2018 ; Otte et al. 2016). Des prédispositions génétiques dans des études d'association pangénomique (GWAS) (Wray et al. 2018) ainsi que des modifications épigénétiques (Otte et al. 2016) et du transcriptome (Vadodaria et al. 2019) ont été mises en évidence dans l'EDC dans un contexte de TDC.

De même, sur le plan moléculaire, en plus des désordres monoaminergiques, on retrouve une implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Villanueva 2013), une augmentation de l'inflammation centrale et périphérique (C. A. Köhler et al. 2017) et des anomalies métaboliques. Par ailleurs, des anomalies cellulaires au niveau cérébral ont été identifiées. En effet, en plus des atteintes neuronales, une augmentation, en nombre et en activité, de la microglie (Rial et al. 2016) et une diminution du nombre des astrocytes sont retrouvées (Rajkowska et Stockmeier 2013).

Enfin, des anomalies structurales à l'imagerie ou dans des études *post-mortem* ont été retrouvées, qu'elles soient anatomiques (par exemple, une diminution du volume des hippocampes (Kupfer, Frank, et Phillips 2012) ou fonctionnelles (par exemple, une « suractivité » dans le réseau du « mode par défaut » (Otte et al. 2016)), en lien avec une altération de la neuroplasticité. Les modifications décrites sont généralement réversibles après traitement antidépresseur. A l'interface de tous ces mécanismes se trouve une structure, la mitochondrie (Marx et al. 2021 ; Sharma et Akundi 2019).

1.2.1 Généralités

La mitochondrie (Figures 1, 2 et 3) est un organite ubiquitaire dont le rôle le plus connu est celui de la production d'énergie. Elle assure la production de plus de 90% de l'ATP, notamment lors de la respiration cellulaire aérobie. Cette production d'énergie passe, entre autres, par le cycle de Krebs (dont la première étape est la constitution d'acétyl-CoA) et la phosphorylation oxydative. La mitochondrie joue aussi un rôle crucial dans de multiples

processus cellulaires comme le métabolisme des acides aminés, l'homéostasie du calcium Ca^{2+} ou la régulation de l'apoptose (Gorman et al. 2016 ; Zarou et al. 2021).

Le nombre de mitochondries dans une cellule peut varier d'aucune dans les érythrocytes à quelques milliers dans les cellules cérébrales, le cerveau étant l'organe ayant les plus grands besoins énergétiques : en effet, le cerveau représente que 2% de la masse corporelle mais 20% de la consommation en O_2 (Misgeld et Schwarz 2017). Ainsi, les neurones et les astrocytes ont plus de mitochondries du fait de leurs besoins constants en ATP (Bansal et Kuhad 2016). Au sein d'une même cellule, le nombre peut également varier au cours du temps par un processus de fusion et de fission des mitochondries (Misgeld & Schwarz, 2017). La mitochondrie est aussi le seul organite à posséder son propre ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt), codant pour 13 protéines de la chaîne de transport des électrons, un complexe central dans la synthèse de l'ATP (Figure 3). Les autres protéines mitochondriales sont d'origine nucléaire (environ 1500 protéines). La mitochondrie est centrale dans la régulation du stress oxydatif en étant l'une des principales sources cellulaires de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) (Mattson et al. 2008), notamment via la production de l'ion superoxyde (O_2^-) par la chaîne de transport des électrons. Enfin, elle est également la première barrière contre les effets délétères, notamment cytotoxiques, des ROS en empêchant leur accumulation (Figure 2).

Différentes pathologies mitochondriales ont été décrites. Parmi celles-ci, on trouve les cytopathies mitochondriales, un groupe de pathologies génétiques caractérisées par une dysfonction mitochondriale (Gorman et al. 2016 ; La Morgia et al. 2020). Les mutations génétiques impliquées peuvent aussi bien être sur l'ADNmt que sur l'ADN nucléaire. Ces pathologies peuvent être en lien avec des anomalies de la phosphorylation oxydative, mais également du cycle de Krebs et de la β -oxydation des acides gras. Par le caractère ubiquitaire de la mitochondrie, la présentation de ces pathologies est variée et peut toucher l'ensemble des organes, allant des épilepsies au retard du développement, de la cardiomyopathie à l'insuffisance hépatique (Gaignard et al. 2018 ; Gorman et al. 2016 ; Jardel et Rucheton 2018).

En conséquence, chez les patients souffrant de cytopathies mitochondriales, des troubles mentaux sont également fréquemment décrits. 70% des patients souffrant d'une maladie mitochondriale présentent un trouble psychiatrique, au premier rang desquels le TDC (Fattal et al. 2007 ; Gorman et al. 2016 ; Mancuso et al. 2008 ; Manji et al. 2012). De même, il n'est pas rare qu'un EDC soit le « symptôme prodromique » d'une pathologie mitochondriale (Klinedinst et Regenold 2015 ; Koene et al. 2009), pouvant parfois même être la seule manifestation de celle-ci durant tout son cours évolutif (Mancuso et al. 2008).

I.2.2. Dépression et fonction mitochondriale chez l'animal

La fonction mitochondriale a été étudiée dans différents modèles animaux de dépression tel que le modèle de stress chronique léger imprévisible (UCMS) (Mineur et al. 2006), le modèle pharmacologique CORT (David et al. 2009), le modèle inflammatoire par exposition au LPS (Wang et al. 2019) ou le modèle génétique Flinders-Sensitive Line (FSL) (F. Chen et al. 2013).

Différentes modifications ont été identifiées dans le modèle UCMS, allant d'une altération des membranes mitochondriales à une diminution de la consommation en dioxygène (O₂) en passant par une diminution de l'activité des complexes de la chaîne de transport des électrons (CTE) dans diverses structures cérébrales (cortex, hippocampe et hypothalamus) (Gong et al. 2011 ; Rezin et al. 2008). Au niveau cellulaire, ces modifications touchent aussi bien les neurones que les astrocytes (Shu et al. 2019) et un traitement antidépresseur permet la normalisation de celles-ci (Shu et al. 2019). Il a été observé que le blocage de CPT1 (Carnitine Palmitoyl Transferase I – protéine essentielle au métabolisme des acides gras dans la mitochondrie) par un composé chimique, l'etomoxir, permet de traiter les comportements de « type dépressif » chez le rat dans le modèle UCMS (Mørkholt et al. 2017).

Dans le modèle CORT, les concentrations hippocampiques et hépatiques d'ATP et d'acétyl-CoA sont diminuées chez les souris exposées aux corticoïdes ayant un comportement « dépressif » (Xie et al. 2020).

Dans le modèle génétique FSL chez le rat, il est retrouvé une diminution du nombre de mitochondries dans l'hippocampe par rapport aux rats FRL (Flinders-Resistant Line) et aux rats « standards ». Ces paramètres se normalisent après un traitement antidépresseur par imipramine (F. Chen et al. 2013).

Dans le modèle LPS chez la souris, les concentrations d'ATP et l'activité des superoxyde dismutases (SODs) sont diminuées, à l'inverse de la production des ROS et des cytokines pro-inflammatoires qui sont augmentées dans l'hippocampe (F. Chen, Ardalán, et al. 2018 ; Wang et al. 2019). Après transplantation par voie intraveineuse de mitochondries fonctionnelles, l'ensemble de ces paramètres se normalisent (Wang et al. 2019).

Ainsi, les modifications mitochondriales en lien avec les symptômes dépressifs et la réponse aux traitements sont retrouvées dans différents modèles de dépression reposant sur des mécanismes variés, confirmant l'implication de la mitochondrie dans ce trouble (Tableau I et Figure 1).

Modèle de dépression	Région(s)	Effet(s) retrouvé(s)	Références
UCMS	Hippocampe – Hypothalamus	Altération de la membrane mitochondriale Diminution de la consommation d'O ₂	Gong et coll., 2011
UCMS	Cortex cérébral – Cervelet	Diminution de l'activité de la CTE	Rezin et coll., 2008
CORT	Hippocampe – Foie	Diminution de la production d'ATP Diminution de la concentration en acétyl-CoA	Xie et coll., 2020
FSL/FLR	Hippocampe	Diminution du nombre de mitochondries	Chen et coll., 2013
LPS	Hippocampe	Diminution de la concentration en ATP Diminution de la concentration en BDNF Diminution de l'activité des SODs Augmentation de la production de ROS Augmentation des cytokines pro-inflammatoires	Wang et coll., 2019
LPS	Hippocampe	Augmentation de la production de l'ion superoxyde	Chen et coll., 2018

Tableau I. Exemples d'anomalies mitochondriales retrouvées dans différents modèles de dépression chez le rongeur. UCMS : Modèle de stress chronique léger imprévisible – CORT : Modèle de dépression pharmacologique par exposition au long cours aux corticoïdes – FSL/FRL : Flinders-Sensitive Line/Flinders-Resistant Line/ Modèle génétique de dépression – LPS : Modèle inflammatoire de dépression – CTE : Chaîne de transport des électrons – ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène

I.2.3. Dépression, antidépresseurs et mitochondrie en clinique

Des études cliniques fonctionnelles et moléculaires ont été réalisées chez l'Homme, essentiellement dans des petites cohortes. Dans une cohorte de 35 patients déprimés non traités comparés à 18 sujets sains, le niveau de l'ATP cérébral est diminué en spectroscopie par résonance magnétique au phosphore-31 (Moore et Fava 1997). Au sein d'une autre cohorte de 21 patients déprimés unipolaires et de 22 sujets « contrôles », il a été retrouvé une diminution de la respiration cellulaire et de l'activité du complexe I de la CTE dans les plaquettes de patients déprimés par rapport aux contrôles (Hroudová et al. 2013). Des résultats comparables ont été observés dans les cellules sanguines mononucléaires entre des patients déprimés par rapport à des sujets sains (Karabatsiakos et al. 2014). Dans une étude portant sur une autre cohorte de 28 patients déprimés et sur 22 « contrôles », la production d'ATP est diminuée chez les patients déprimés dans des biopsies musculaires. De plus, des anomalies de l'ADNmt sont retrouvées chez les patients déprimés par rapport aux « contrôles » (A Gardner 2003 ; Tranah et al. 2018). Dans une étude *post-mortem* portant sur 24 patients déprimés et 12 sujets « contrôles » appariés, la concentration en ATP dans le cortex préfrontal dorsolatéral est diminuée. Ceci est associé à une altération de l'expression des gènes de la CTE (Martins-de-Souza et al. 2012). Par ailleurs, dans une autre étude *post-mortem*, l'expression de l'ARN de CPT1 est augmentée dans le cervelet de patients déprimés suicidés par rapport aux « contrôles » suicidés (Mørkholt et al. 2017). Les différentes anomalies mitochondriales sont décrites dans la Figure 1.

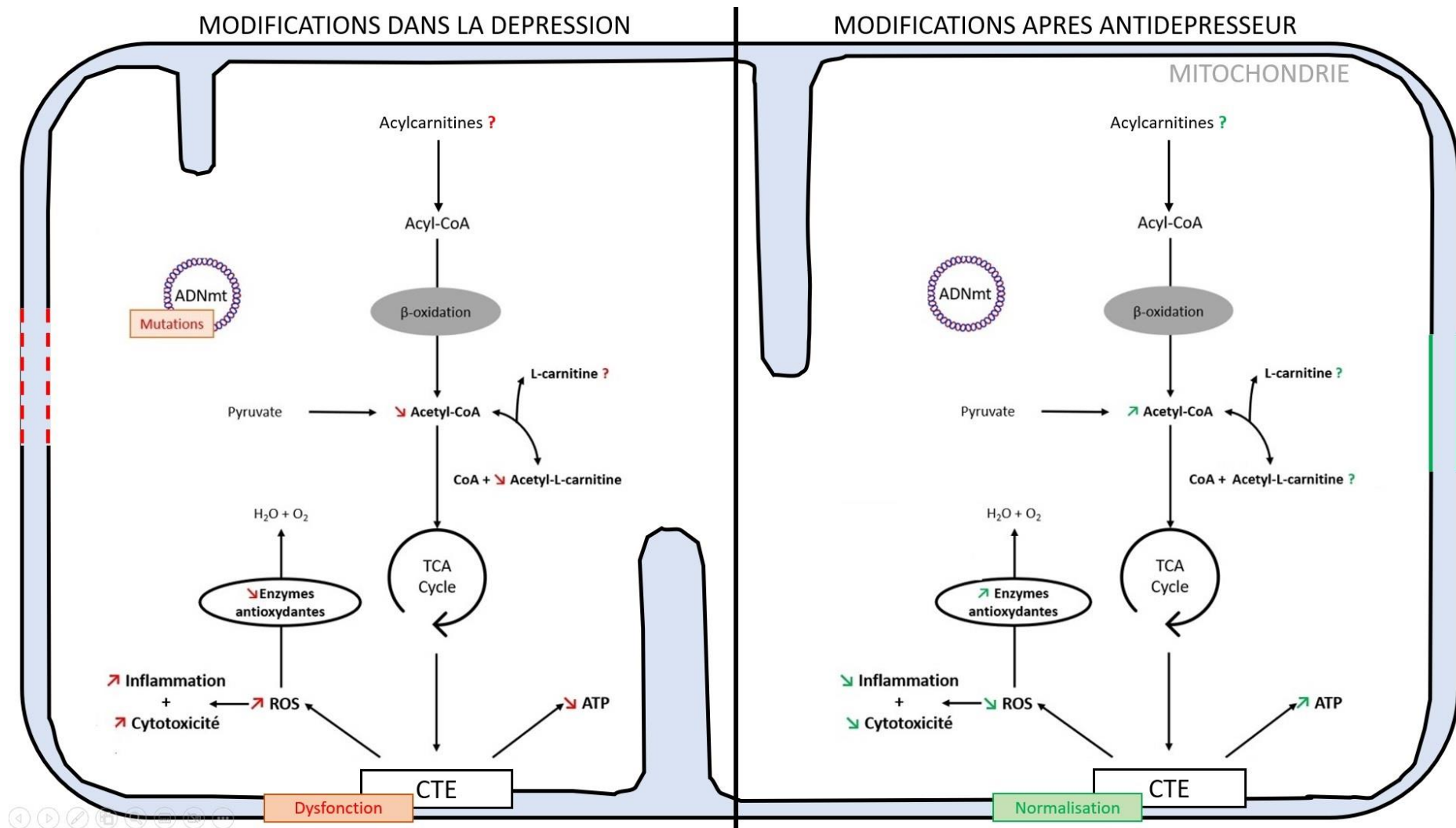


Figure 1. Associations décrites entre la fonction mitochondriale et la dépression et les antidépresseurs. CoA : Coenzyme A – CTE : Chaîne de transport des électrons – TCA cycle : Cycle de Krebs – ADNmt : ADN mitochondrial – **En rouge** : Associé avec la dépression – **En vert** : Associé au traitement antidépresseur – ↓ : Concentration ou activité diminuée – ↑ : Concentration ou activité augmentée – ? : Données non consensuelles ou non décrites dans la littérature

Enfin, des données suggèrent des anomalies du métabolisme mitochondrial dans la physiopathologie de la dépression (Pu et al. 2021). Chez des patientes ayant des antécédents de TDC, une saturation des capacités de la respiration cellulaire aérobie est identifiée (Mocking et al. 2021). En plus de ces anomalies, des altérations de la voie des carnitines et du stress oxydatif ont également été identifiées dans le plasma (Pu et al. 2021).

I.3. Les biomarqueurs dans le trouble dépressif caractérisé

I.3.1. Généralités

Dans l'ère actuelle de la médecine personnalisée, de plus en plus de biomarqueurs ont pu être identifiés, notamment grâce à l'accroissement des données disponibles (Kennedy et Ceniti 2018 ; Nobis et al. 2020). Un biomarqueur est défini comme une caractéristique objectivement mesurable et est évalué comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathologiques ou encore de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique (Biomarkers Definition Working Group, 2001).

Dans l'étude des processus pathologiques, les biomarqueurs permettent le diagnostic des pathologies, la classification ou la gradation de celles-ci et l'établissement de leur pronostic. Dans l'étude de la réponse thérapeutique, les biomarqueurs peuvent être utilisés comme prédicteurs de l'efficacité ou de la tolérance aux thérapeutiques, ou comme indicateurs de l'efficacité, du pronostic ou de la tolérance durant un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) (Biomarkers Definition Working Group, 2001 ; Davis et al. 2015). Des biomarqueurs de risque peuvent également être identifiés. Parmi les enjeux actuels se trouvent la sélection et la combinaison la plus optimale des biomarqueurs.

La prise en charge des EDC demeure à ce jour médiocre et l'identification de nouveaux biomarqueurs de la réponse est primordiale. L'équipe de recherche translationnelle MOODS a ainsi pour objectifs de rechercher les meilleurs biomarqueurs possibles en usant d'une approche translationnelle allant du modèle préclinique de dépression aux cohortes de patients déprimés. Dans ce contexte, différents biomarqueurs ont déjà été identifiés par les chercheurs de l'équipe, sur le plan anatomique (taille de l'hippocampe réduite) ou encore endocrinologique (augmentation de la TSH) (Berlin et al. 1999 ; Colle, Chupin, et al. 2015). Cependant, les biomarqueurs identifiés en psychiatrie s'avèrent encore peu prédictifs et ne sont pas utilisables pour les soins (Kennis et al. 2020). Concernant la réponse thérapeutique, certains biomarqueurs ont été suggérés avec, par exemple, un pronostic moins bon si l'hippocampe est de petite taille au début du traitement (Colle et al. 2018) et un meilleur pronostic si le BDNF augmente. Mais, comme pour le diagnostic, ces biomarqueurs n'ont pas de valeur prédictive positive suffisante et ne sont pas encore utilisables en routine clinique (Kraus et al. 2019)

Dans ce contexte, l'étude des différents mécanismes sous-jacents de la dépression et de la réponse aux traitements permet non seulement une meilleure compréhension du trouble mais également l'identification de nouveaux biomarqueurs et l'élaboration de thérapeutiques innovantes (Holsboer 2008).

I.3.2. Biomarqueurs de la dépression et pharmacogénétique

De nombreux facteurs expliquant la variabilité interindividuelle à un traitement ont été identifiés. La pharmacogénétique est l'un des facteurs aujourd'hui validé et utilisé en pratique courante pour l'optimisation de nombreuses thérapeutiques (Becquemont, Picard, et Verstuyft 2017), aussi bien en psychiatrie que dans les autres champs de la médecine. La pharmacogénétique s'intéresse à l'étude des variations génétiques constitutionnelles, les polymorphismes génétiques en premier lieu, associées à la réponse et la tolérance aux traitements (N. Picard et al. 2017). Les gènes identifiés comme étant associés à la réponse au traitement sont appelés des « pharmacogènes ».

Des polymorphismes génétiques de cibles pharmacodynamiques ont été étudiés concernant la réponse aux traitements antidépresseurs. Des polymorphismes génétiques de pharmacogènes, dans différentes cohortes de patients souffrant d'un TDC, ont été explorés au sein de l'équipe MOODS, comme les gènes *BNDF*, *SLC6A4* (transporteur de la sérotonine) ou *COMT* (Colle, Gressier, et al. 2015 ; Gressier et al. 2009 ; Taranu et al. 2017). Malgré des résultats prometteurs lors d'analyses exploratoires, ces données ne sont que faiblement répliquées. Ainsi, aucune cible pharmacodynamique ne peut être à ce jour recommandée comme biomarqueur de la dépression ou comme pharmacogène des antidépresseurs (Bousman et al. 2021). Concernant les cibles pharmacocinétiques, les données sont plus consensuelles. Pour la prescription des psychotropes, différents polymorphismes des enzymes du métabolisme dont les cytochromes P450 (CYP) ont été étudiés, suggérant leur intérêt dans l'étude de la réponse à un traitement (Bousman et al. 2021). Parmi les biomarqueurs les plus validés concernant la réponse après un traitement antidépresseur dans l'EDC, se trouvent les polymorphismes du CYP2D6 et du CYP2C19, tout particulièrement pour l'exploration d'une mauvaise tolérance aux traitements ou d'une efficacité insuffisante (Jukic et al. 2022 ; Milosavljevic et al. 2021). Des données récentes suggèrent également des associations entre les polymorphismes du CYP2D6 et du CYP2C19 et le devenir clinique des patients (consultation aux urgences et réalisation d'une tentative de suicide) à l'issue d'un traitement (Thiele et al. 2022). Ainsi, la recherche de polymorphismes des deux cytochromes dans le cadre d'une prescription d'antidépresseur se trouve, à ce jour, dans les recommandations du Réseau francophone de Pharmacogénétique (RNPGx) (Quaranta et al. 2017).

I.3.3. La dépression à l'ère de la métabolomique

Après les études de génomique, transcriptomique et protéomique (les « -omics ») dans le TDC, la métabolomique a été la voie de recherche explorée dans l'étude de la dépression (Dormoy et Massfelder 2013 ; Holsboer 2008). Contrairement aux autres « -omics », la métabolomique est une « signature » directe de l'activité biochimique de l'organisme à l'instant de l'évaluation, permettant ainsi de faciliter sa corrélation avec un phénotype donné (Castelli et al. 2022 ; Patti et al. 2012).

Rigoureusement, la métabolomique consiste en l'analyse de l'ensemble des métabolites dans une matrice donnée (plasmatique, urinaire, etc.) issues de l'organisme (endogènes) ou provenant de son environnement (exogènes) : le métabolome global. La matrice la plus utilisée en psychiatrie est le plasma. Un métabolite est une substance, généralement de petite taille, qui se forme au cours du métabolisme. Il peut tout aussi bien être un produit final ou un produit intermédiaire (Dormoy et Massfelder 2013).

Différentes techniques sont utilisées pour la réalisation de profils métabolomiques, les principales étant la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse (SM) (Dormoy et Massfelder 2013 ; Kaddurah-Daouk et Weinshilboum 2014 ; Patti, Yanes, et Siuzdak 2012). Selon les techniques utilisées, les profils métabolomiques obtenus peuvent être quantitatifs ou semi-quantitatifs (Bonvallot et al. 2014). De plus, au lieu d'un métabolome global, il est possible de réaliser un métabolome ciblé, explorant un type de métabolites comme le lipidomique (l'ensemble des lipides), ou une voie en particulier, par exemple, la voie du tryptophane. Le métabolome ciblé est particulièrement indiqué dans les études de pharmacométabolomique (Patti et al. 2012).

La pharmacométabolomique est l'étude spécifique des différences dans les profils métaboliques en fonction de la réponse thérapeutique (Beger et al. 2016 ; Nedic Erjavec et al. 2021). Elle a pour objectif de déterminer un état métabolique individuel, le « métabotype », déterminant une « signature » pré- ou post-thérapeutique qui serait un biomarqueur informant sur la réponse au traitement (Kaddurah-Daouk et Weinshilboum 2014). Différents facteurs comme le genre, la génétique et l'environnement au sens large (exposition, microbiote) influent sur le métabolome. Ces facteurs de variabilité doivent être pris en compte dans les études de métabolomique (Kaddurah-Daouk et Weinshilboum 2014 ; Pu et al. 2019).

A ce jour, plus de 300 études métabolomiques ont été publiées chez des patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC (MacDonald et al., 2019 ; Pu et al., 2021). De nombreuses voies ont été décrites comme étant associées à la dépression comme, entre autres, la voie du tryptophane/kynurénine/sérotonine, notamment explorée dans la cohorte METADAP

(Colle et al. 2020 ; Pu et al. 2021), ainsi que celle du métabolisme mitochondrial (Pu et al. 2021). Concernant la réponse aux traitements antidépresseurs, de nombreuses modifications métabolomiques, en plus de celles impliquant la mitochondrie, sont également observées, notamment des modifications des concentrations plasmatiques en sérotonine après traitement (Bhattacharyya et al. 2019).

En plus de leur intérêt dans l'identification de nouveaux biomarqueurs, ces différentes grandes études de métabolomiques permettent également, par leurs explorations larges, de suggérer des voies qui nécessiteront des études plus approfondies (Dormoy et Massfelder 2013). Cette méthode a permis de conforter l'utilité d'explorer le rôle du métabolisme mitochondrial dans la physiopathologie de la dépression (Pu et al. 2021).

I.4. Dépression, antidépresseurs et métabolites mitochondriaux

I.4.1. Superoxyde Dismutase (SOD), stress oxydatif mitochondrial et inflammation

I.4.1.1. Le stress oxydatif et SODs : Processus physiologiques et pathologiques

En plus des fonctions majeures précédemment citées, la mitochondrie est un acteur essentiel dans les différentes étapes du stress oxydatif. En effet, elle est le principal producteur de ROS dans l'organisme, conséquence directe de la respiration cellulaire aérobie (Ann Gardner et Boles 2011). Ces derniers sont particulièrement produits par la CTE durant la phosphorylation oxydative (Figure 3). Les ROS mitochondriaux font référence en premier lieu à l'ion superoxyde (O_2^-) et au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Munro et Treberg 2017). Ils jouent un rôle dans plusieurs processus physiologiques (Allen et al. 2018 ; Bansal et Kuhad 2016).

Cependant, les ROS étant des métabolites hautement réactifs, ils peuvent induire des altérations de la membrane mitochondriale, de l'ADNmt et des diverses protéines mitochondriales, allant jusqu'à provoquer la mort cellulaire (Allen et al. 2018). En condition normale, il existe des barrières permettant la « détoxification » des ROS, prévenant leurs complications (Lopresti et al. 2014). Le stress oxydatif correspond au déséquilibre entre la production de ROS et les capacités antioxydantes de la cellule (Bhatt et al. 2020).

Plusieurs protéines antioxydantes permettent l'élimination des ROS, dont les SODs qui assurent la première étape. Les SODs réalisent la réaction de dismutation de l' O_2^- en H_2O_2 . Par la suite, la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) permettent la dégradation de l' H_2O_2 (Munro et Treberg 2017). Il existe plusieurs isoformes de SODs selon leurs localisations et leurs mécanismes. Plus spécifiquement, la MnSOD, codée par le gène *SOD2*, constitue la première et principale barrière de l'organisme contre l'ion superoxyde (Zou et al. 2017) (Figure 2). Il s'agit d'une protéine mitochondriale d'origine nucléaire se situant dans la lumière de celle-ci.

Enfin, le stress oxydatif et l'inflammation sont deux phénomènes intriqués, au sens où l'altération en lien avec le stress oxydatif va induire une réponse immunitaire excessive conduisant à la mort cellulaire (Bhatt et al. 2020). Réciproquement, l'inflammation va engendrer une augmentation de la production de ROS (Lopresti et al. 2014).

1.4.1.2 SOD2, stress oxydatif, inflammation et dépression

Dans le modèle de dépression CORT, il est constaté une augmentation de la production de ROS dans le cortex préfrontal, associée à une diminution de l'activité et de la transcription de la MnSOD, chez les rats manifestant un comportement « dépressif » (W. Liu et Zhou 2012). Toujours dans le modèle CORT, les mêmes modifications sont retrouvées dans le foie des souris présentant une symptomatologie « dépressive » (Xie et al. 2020).

A ce jour, peu de données chez l'Homme font état d'une association entre l'expression de la MnSOD au niveau central, spécifiquement, et l'EDC dans un contexte de TDC. Dans une étude *post-mortem*, une diminution de l'expression de MnSOD a été retrouvée dans le cortex occipital et le tronc cérébral de patients déprimés (Chandley et al. 2022). Dans une cohorte de 50 patients déprimés et 44 sujets sains, il est observé une diminution de l'activité globale des SODs dans les érythrocytes chez les patients déprimés par rapport aux contrôles. L'activité des SODs se normalise après un traitement par antidépresseur (Kotan et al. 2011). Dans une autre cohorte de 54 patients souffrant d'une dépression unipolaire, une augmentation de la concentration en ROS dans le plasma est constatée par rapport aux 37 sujets sains (Maes et al. 2010). De plus, l'augmentation de la voie de la β -oxydation des acides gras retrouvée dans la dépression induit un stress oxydatif (Rose et al. 2020).

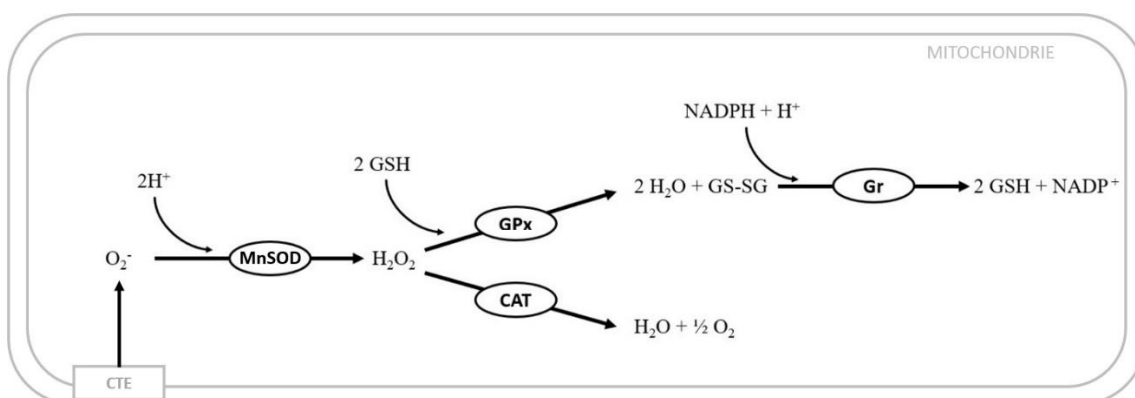


Figure 2. Représentation simplifiée du processus de détoxification du stress oxydatif mitochondrial. $O_2^{\cdot -}$: Ion superoxyde - H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène – GSH : Forme réduite du glutathion – GS-SG : Forme oxydée du glutathion – $NADP^+$: Nicotamide adénine dinucléotide phosphate – MnSOD : Superoxyde dismutase de type 2 – GPx : Glutathion peroxydase – Gr : Glutathion reductase – CAT : Catalase – CTE : Chaîne de transport des électrons.

Chez des patients déprimés suicidés, il est observé une augmentation de la microglie en lien avec la neuro-inflammation dans le cortex préfrontal dorsolatéral, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur par rapport à des sujets « contrôles » non-déprimés et non-suicidés (Steiner et al. 2008). Enfin, dans une large méta-analyse de 45 études, les cytokines plasmatiques (IL-6, IL-10, TNF- α), tout comme la CRP, sont augmentées chez les patients déprimés (C. A. Köhler et al. 2017). Après un traitement antidépresseur, une diminution de ces cytokines est retrouvée (Cristiano A. Köhler et al. 2017).

I.4.2. Acétyl-L-carnitine

I.4.2.1. Le rôle physiologique de l'acétyl-L-carnitine

La L-carnitine et son ester à la chaîne la plus courte, l'acétyl-L-carnitine (ALC), sont deux métabolites indispensables aux fonctions normales de la mitochondrie. La L-carnitine est d'origine alimentaire à 75%, issue principalement de la consommation de produits carnés et lactés (Mitchell, 1978 ; Pettegrew et al., 2000 ; Reuter et Evans 2012). 25% de la carnitine est synthétisé *de novo* à partir de la lysine et de la méthionine, dont la première étape a lieu dans la mitochondrie avant de se poursuivre dans le cytosol (Reuter et Evans 2012 ; Vaz et Wanders 2002). En cas de faibles apports alimentaires, une augmentation de la biosynthèse ainsi qu'une plus grande réabsorption rénale permettent de maintenir une concentration en L-carnitine satisfaisante. La L-carnitine a de multiples rôles, dont le maintien de l'homéostasie de la Coenzyme A (CoA) et le transfert intra-mitochondrial des acides gras (Cf infra).

L'ALC est synthétisée par le transfert du groupement acétyle de l'acétyl-CoA à la L-carnitine par la Carnitine Acetyltransferase (CAT) se trouvant dans la lumière mitochondriale (Jones et al. 2010 ; Pettegrew et al. 2000). Il s'agit d'une transformation non-totale, les réactions pouvant avoir lieu dans les deux sens. L'ALC, molécule ubiquitaire, est présente à des concentrations élevées dans le cerveau, où l'activité enzymatique de la CAT est importante. De plus, l'ALC passe sans difficulté la barrière hémato-encéphalique (Jones et al. 2010). L'ALC est impliquée dans le métabolisme énergétique, tout particulièrement dans son rétablissement (Pettegrew et al., 2000). Chez des animaux « sains », la concentration de la phosphocréatine est augmentée et celle du lactate est diminuée par l'administration d'ALC (Aureli et al. 1994). De même, chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou d'une dépression du sujet âgé, la prise d'ALC est associée à une augmentation cérébrale des phosphates de haute énergie, comme l'ATP (Jones et al. 2010 ; Pettegrew et al. 2002). Ces effets seraient, entre autres, liés à la capacité de l'ALC à délivrer son groupement acétyle à la CoA pour constituer de l'acétyl-CoA qui intègre par la suite le cycle de Krebs, permettant ainsi la production d'ATP et la récupération des capacités énergétiques de l'organisme.

L'ALC a également une activité antioxydante, notamment via l'augmentation de l'expression de protéines comme la MnSOD au niveau cérébral (cortex, hippocampe et cervelet) chez le rat (Calabrese et al. 2006). Chez l'animal (souris et rat), l'ALC est aussi en lien avec la production de facteurs neurotrophiques comme le nerve growth factor (NGF) et le BDNF (Lau et al. 2017). Enfin, l'ALC produit également un effet sur les différents neurotransmetteurs (Cuccurazzu et al. 2013). Les mécanismes d'action de l'ALC reposent ainsi aussi sur ses effets épigénétiques et de régulation des protéines en lien notamment avec sa capacité d'agent acétylant des histones ou de facteurs de transcription contribuant à la neurogénèse et à la neuroplasticité (Cuccurazzu et al. 2013 ; Post 2018).

I.4.2.2. Modèles précliniques de dépression et acétyl-L-carnitine

Des données pré-cliniques et cliniques suggèrent aujourd'hui une implication de l'ALC dans la physiopathologie de la dépression. Dans le modèle génétique de dépression du rat (FSL/FRL), il est retrouvé une diminution des concentrations hippocampique et préfrontales de l'ALC chez les animaux « dépressif » par rapport aux animaux résistants (Nasca et al. 2013).

I.5.2.3. Dépression, antidépresseur et acétyl-L-carnitine en clinique

Récemment, plusieurs études ont évalué les concentrations plasmatiques d'ALC chez les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC. Dans une cohorte de 71 patients déprimés et de 45 sujets sains, la concentration plasmatique de l'ALC est diminuée chez les patients déprimés. Dans la même cohorte, chez les patients déprimés sévères, une corrélation inverse est observée entre la concentration plasmatique de l'ALC et la sévérité de l'EDC. De plus, une corrélation positive est constatée entre l'âge de début du TDC et la concentration de l'ALC. Ces modifications seraient notamment en lien avec des traumatismes dans l'enfance des patients déprimés. Étonnamment, la concentration en L-carnitine n'est pas modifiée chez les patients déprimés par rapport aux contrôles (Nasca et al. 2018). Dans une autre cohorte de 100 patients déprimés présentant leur premier EDC et de 100 sujets sains, il est retrouvé une diminution de l'ALC plasmatique et de la L-carnitine (L. Nie et al. 2021). Enfin, dans une récente méta-analyse de 3 études incluant 138 patients déprimés unipolaires et 109 contrôles, la concentration périphérique en ALC est diminuée chez les patients déprimés alors que la L-carnitine ne semble pas associée à l'EDC dans un contexte de TDC (Pu et al. 2021).

Il y a peu de données à ce jour sur les associations entre les taux d'ALC et la réponse aux antidépresseurs. Dans une cohorte de patients déprimés traités par escitalopram, aucune différence de concentration d'ALC n'est observée avant et après traitement (Ahmed et al. 2020). Dans 2 autres cohortes de patients déprimés traités par kétamine, une augmentation de la concentration plasmatique en ALC est retrouvée (Moaddel et al. 2018 ; Rotroff et al. 2016).

I.5.3. Acylcarnitines et β -oxydation des acides gras

I.5.3.1. La fonction de la β -oxydation des acides gras dans l'organisme

En plus des anomalies concernant les taux d'ALC, des anomalies des acylcarnitines à chaînes plus longues ont également été identifiées dans la dépression. Ces acides gras esterifiés à la carnitine sont impliqués dans le transport des acides gras à longues chaînes dans la lumière mitochondriale afin de réaliser leur β -oxydation (Jones et al. 2010). La β -oxydation des acides gras est l'autre grande voie métabolique pour produire de l'énergie avec le métabolisme du glucose. Les acylcarnitines peuvent être regroupées en 4 groupes en fonction de leur longueur :

- Les acylcarnitines à très longues chaînes (supérieur à 18 carbones), qui sont d'abord raccourcies dans le peroxyosome avant de pouvoir rejoindre la mitochondrie ;
- Les acylcarnitines à longues chaînes (C14-C18) ;
- Les acylcarnitines à chaînes intermédiaires (C6-C12) ;
- Les acylcarnitines à chaînes courtes (C3-C5).

Les acides gras à chaînes intermédiaires et longues sont transformés en acyl-CoA dans le cytosol par l'acyl-CoA synthétase (ACS). Par la suite, la L-carnitine récupère le groupement acyl pour former les acylcarnitines, une réaction réalisée par la CPT1. Ensuite, les acylcarnitines sont transportées dans la lumière mitochondriale par la carnitine-acylcarnitine translocase (CACT). Dans la lumière mitochondriale, les acylcarnitines sont transformées en acyl-CoA par la CPT2 en libérant la L-carnitine (Figure 3). Par la suite, les acyl-CoA sont des composés impliqués dans la β -oxydation des acides gras pour produire de l'acétyl-CoA. Comme pour l'ALC et l'acétyl-CoA, la L-carnitine et les acylcarnitines peuvent agir comme tampons en cas d'excès ou de défaut d'acyl-CoA. Les différentes étapes de la β -oxydation mitochondriale sont présentées dans la Figure 3 (Fritzen et al., 2020 ; Houten et Wanders 2010 ; Nsiah-Sefaa et McKenzie 2016).

Brièvement, la β -oxydation des acides gras consiste en une succession de 4 réactions, nommée l'hélice de Lynen. A l'issue de cette réaction, un acyl-CoA raccourci de 2 carbones (C_n-2) par rapport à la première étape et un acétyl-CoA sont produits. L'acyl-CoA (C_n-2) réintègre l'hélice de Lynen jusqu'à produire 2 acétyl-CoA (C2). Il est à noter que les acides gras à chaînes courtes sont susceptibles d'intégrer la lumière mitochondriale sans être associées à la L-carnitine pour être directement transformés par l'ACS en acyl-CoA. Les protéines nécessaires aux différentes réactions peuvent différer selon la longueur des acides gras. Il est à noter que les acyl-CoA à chaînes impaires produisent un acétyl-CoA et un propionyl-CoA (C3) lors du dernier passage (Rose et al. 2020). Les acylcarnitines permettent d'évaluer la voie de la β -oxydation des acides gras.

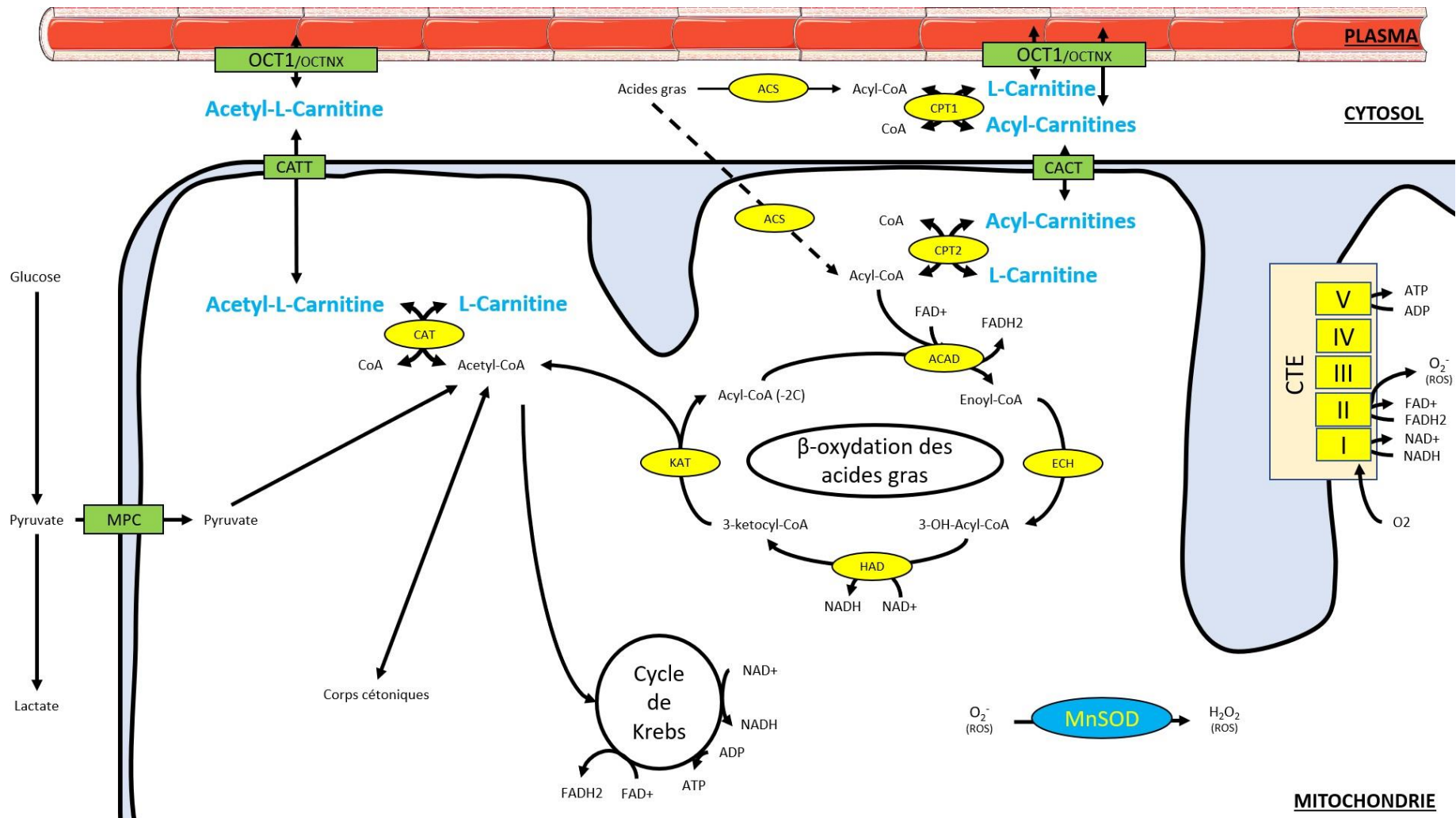


Figure 3. Représentation simplifiée du métabolisme énergétique mitochondrial. CoA : Coenzyme A – MnSOD (SOD2) : Superoxyde dismutase de type 2– ACS : Acyl-CoA Synthase – ACAD : Acylcarnitine Dehydrogenase – ECH : Enoyl-CoA Hydratase – HAD: Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase – KAT : Ketoacyl-CoA Thiolase – CAT: Carnitine Acetyltransferase – CACT : Carnitine-Acetylcarnitine Translocase – CPT: Carnitine Palmitoyltransferase – OCT : Organic Cation Transporter – OCTN : Organic Cation/Carnitine Transporter – MPC : Mitochondrial Pyruvate Carrier – I/II/III/IV/V : Complexes I/II/III/IV/V (CTE : Chaîne de transport des électrons) – En jaune : Enzyme – En vert : Transporteurs – En bleu : Paramètres étudiées.

Une diminution des capacités de la β -oxydation entraîne une augmentation des acylcarnitines (par exemple comme dans les pathologies de la β -oxydation mitochondriale des acides gras, en cas de perte d'activité d'une des enzymes de l'hélice de Lynen). En effet, une accumulation des acyl-CoA sera présente devant l'incapacité de l'organisme à les métaboliser, conduisant à terme à une augmentation des acylcarnitines (Merritt et al. 2020). Inversement, en cas d'augmentation de la β -oxydation, une diminution des acylcarnitines sera retrouvée afin de maintenir les concentrations d'acyl-CoA dans un contexte de « surconsommation » (Ribel-Madsen et al. 2016 ; Warren et al. 2014).

La β -oxydation mitochondriale a essentiellement lieu au niveau hépatique mais elle peut également représenter jusqu'à 20% de l'énergie utilisée par le cerveau (Nsiah-Sefaa et McKenzie 2016 ; Panov et al. 2014). Au niveau cérébral, la β -oxydation a lieu principalement dans les astrocytes, cette voie étant très productrice de ROS particulièrement délétères pour les neurones (Schooneman et al. 2013). L'acétyl-CoA, issue des réactions de l'hélice de Lynen, sera ensuite intégré dans le cycle de Krebs pour produire *in fine* de l'ATP ou sera transformé en corps cétoniques (Figure 4), qui seront pour finir transmis à l'ensemble de l'organisme pour secondairement produire de l'ATP (Yang et al. 2019). Le propionyl-CoA contribue également au cycle de Krebs après transformation en Succinyl-CoA (Rose et al. 2020). Il est à noter que lors de la β -oxydation, du NADH et du FADH₂ sont également produits. Ils permettent le transport d'électrons nécessaires à la phosphorylation oxydative par la CTE (Figures 1 et 3).

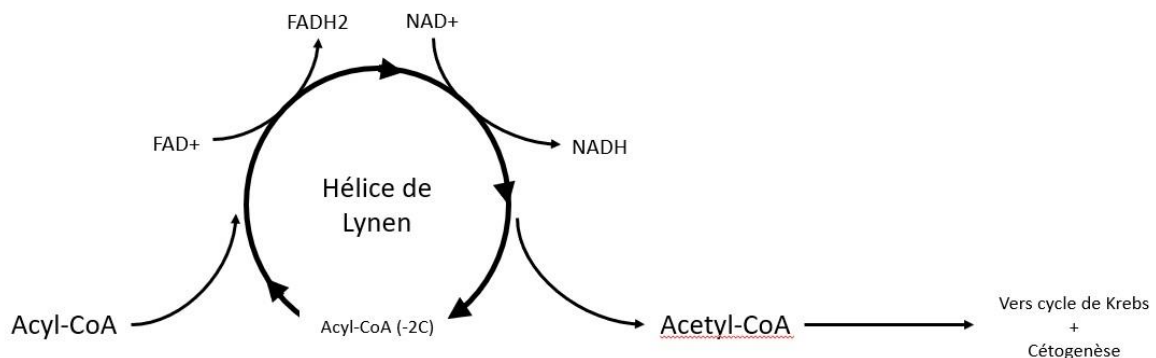


Figure 4. Représentation simplifiée du bilan de la β -oxydation des acides gras. CoA : Coenzyme A – NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide – FAD : Flavine adénine dinucléotide.

1.5.3.2. Acylcarnitines et β -oxydation dans les modèles animaux de dépression

Des données contradictoires concernent la β -oxydation mitochondriale des acides gras dans différents modèles animaux de dépression. Dans le modèle de dépression chez la souris UCMS, une augmentation de la β -oxydation est retrouvée (P. J. Hamilton et al. 2020) chez les souris susceptibles de comportement de type « dépressif » par rapport aux animaux résilients.

Après un traitement par imipramine, ces paramètres se normalisent. Chez le rat, toujours dans le modèle de dépression UCMS, une diminution des acylcarnitines cérébrales est observée dans l'hippocampe et le cortex préfrontal indiquant une augmentation de la β -oxydation des acides gras dans ces régions. Dans ce modèle, le niveau des acylcarnitines se normalise après traitement par fluoxétine (Xue et al. 2020). Néanmoins, dans un autre modèle de dépression chez le rat (stress par immobilisation chronique), les acylcarnitines plasmatiques sont augmentées chez les rats « déprimés », suggérant une β -oxydation incomplète des acides gras (S. Chen et al. 2014).

1.5.3.3. EDC chez l'être humain, acylcarnitines et β -oxydation des acides gras

Dans deux cohortes issues de la population générale de 1411 et 964 sujets, principalement nord-européens, les individus présentant des symptômes dépressifs (respectivement 72 et 52 personnes) ont des niveaux plasmatiques d'acylcarnitines plus faibles (Zacharias et al. 2021). De plus, dans une cohorte de 104 individus dont 68 souffrant d'une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), évalués à l'aide d'échelles d'auto-évaluation des symptômes dépressifs, les sujets présentant le plus de symptômes dépressifs avaient une concentration plasmatique des acylcarnitines diminuée, qu'ils soient porteurs du VIH ou non, indiquant une altération de la β -oxydation chez les sujets souffrant de symptômes dépressifs (Cassol et al. 2015). Dans deux autres cohortes indépendantes de patients infectés par le VIH de respectivement 55 et 44 patients, les patients présentant des symptômes dépressifs montrent des concentrations plasmatiques en acylcarnitines diminuées par rapport aux patients non déprimés (Mukerji et al. 2021). Enfin, chez une cohorte de 100 femmes enceintes, de faibles taux d'acylcarnitines plasmatiques sont associés à l'apparition de symptômes dépressifs durant la grossesse (Mitro et al. 2020).

Dans deux cohortes indépendantes ayant inclus respectivement 60 et 75 patients déprimés unipolaires comparés à 59 et 52 sujets sains, une diminution significative des acylcarnitines chez les patients déprimés est retrouvée (X. Liu et al. 2015). Chez des jeunes patients (de 14 à 40 ans), 38 patients présentant un TDC résistant ont été comparés à 22 sujets sains. Des profils anormaux des acylcarnitines ont été décrits parmi les patients déprimés (Pan et al. 2017). Dans une autre cohorte de 124 patients caucasiens présentant un TDC résistant, des profils plasmatiques anormaux des acylcarnitines ont été identifiés avec une diminution de celles-ci (McClain et al. 2020).

A ce jour, il y a peu de données sur l'association entre les acylcarnitines plasmatiques et un traitement par antidépresseur chez des patients déprimés, et celles-ci sont plus controversées. Dans une cohorte de patients déprimés traités par escitalopram, on constate des

effets différentiels selon l'acylcarnitine considérée (Ahmed et al. 2020). Chez une cohorte de 136 déprimés unipolaires, il est globalement retrouvé une diminution des acylcarnitines après un traitement par citalopram/escitalopram durant 8 semaines (MahmoudianDehkordi et al. 2021). Par ailleurs, chez des patients souffrant d'un TDC en rémission traité par antidépresseurs, il est observé une diminution de la β -oxydation des acides gras par rapport aux « contrôles » sur des profils métabolomiques plasmatiques (Mocking et al. 2021).

I.6. Objectifs et hypothèses

L'objectif global de cette thèse est la recherche d'associations entre des biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial et l'EDC, dans un contexte de TDC, d'une part et dans la réponse à un traitement antidépresseur, d'autre part.

Le premier objectif de ce travail est d'étudier l'influence d'une altération de l'activité de la MnSOD sur les réponses cliniques et biologiques après un traitement antidépresseur chez les patients déprimés unipolaires. A cette fin, le polymorphisme génétique rs4880 du *SOD2* a été réalisé, de même que les dosages plasmatiques des cytokines et de la CRP pendant 6 mois, dans une cohorte de patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC traité pendant 6 mois par un traitement antidépresseur.

Le deuxième objectif de cette thèse est de rechercher une différence dans la concentration en L-carnitine et en ALC chez les patients déprimés unipolaires par rapport aux sujets sains et d'étudier l'évolution de ces paramètres après traitement antidépresseur. A cette fin, les concentrations plasmatiques de la L-carnitine et de l'ALC ont été mesurées durant 6 mois dans une cohorte de patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC, et comparées aux valeurs d'une cohorte de sujets sains.

Le troisième et dernier objectif est d'identifier une différence dans la β -oxydation des acides gras chez les patients déprimés unipolaires par rapport aux sujets sains et d'étudier l'évolution de celle-ci après un traitement antidépresseur. Pour ce faire, les profils métaboliques plasmatiques des acylcarnitines ont été réalisés durant 6 mois dans une cohorte de patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC et comparés aux profils des acylcarnitines d'une cohorte de sujets sains.

Afin de répondre à ces objectifs, trois hypothèses principales ont été formulées :

- Les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC porteurs d'un polymorphisme (Val16Ala) du rs4880 de *SOD2* présentent des réponses cliniques et biologiques (inflammatoires) moindres à la suite d'un traitement antidépresseur, par rapport aux patients dépourvus de polymorphisme.

- Les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC présentent des concentrations plasmatiques d'ALC diminuées et de L-carnitine augmentées par rapport aux sujets sains. Ces paramètres se normalisent à la suite d'un traitement antidépresseur.
- Les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC présentent des profils métabolomiques des acylcarnitines plasmatiques altérés par rapport aux sujets sains. Ces profils se normalisent à la suite d'un traitement antidépresseur.

L'ensemble des objectifs sont synthétisés dans la Figure 5.

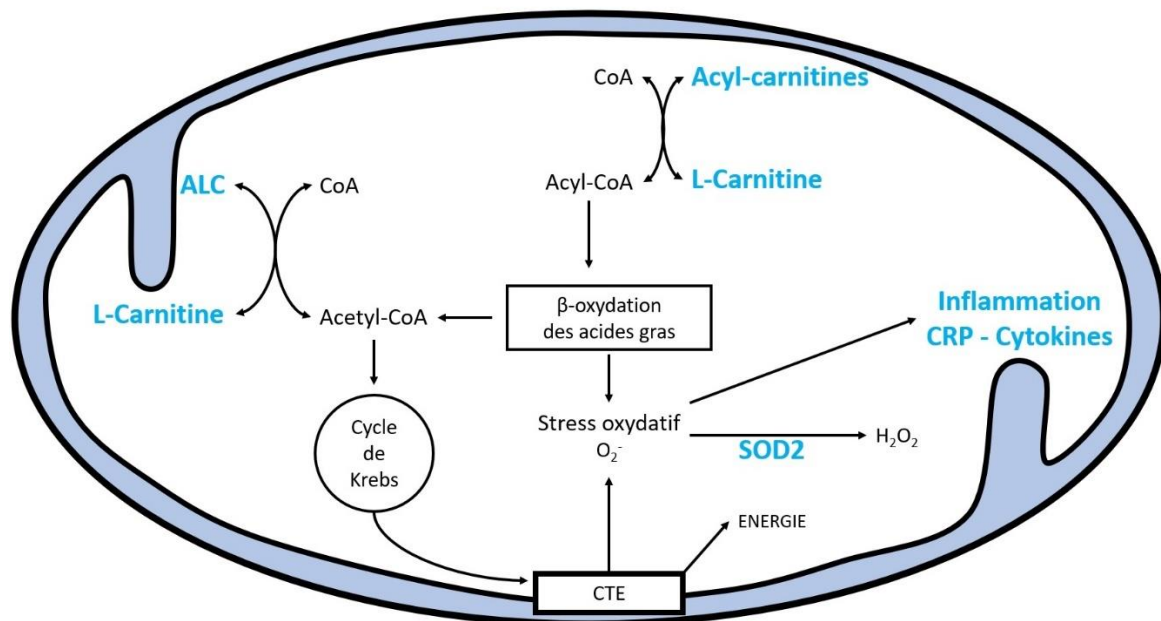


Figure 5. Schéma de synthèse des différents paramètres étudiés dans la thèse. CoA : Coenzyme A – ALC : Acétyl-L-Carnitine – CTE : Chaîne de transport des électrons – CRP : C-reactive protein – En bleu : les paramètres évalués dans la thèse.

II. SECONDE PARTIE : METHODES

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés sur la cohorte de patients déprimés unipolaires METADAP et la cohorte de sujets sains VARIETE.

II.1. La cohorte METADAP

II.1.1. Plan expérimental

METADAP (Corruble et al. 2015) (Do Antidepressants Induce Metabolic Syndromes METADAP Study – ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00526383) est une cohorte prospective, ouverte, multicentrique et naturaliste, d'une durée de 6 mois, de patients présentant un EDC actuel dans le cadre d'un TDC et nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur. L'objectif principal de la cohorte était d'évaluer l'apparition d'un syndrome métabolique sous traitement antidépresseur. Néanmoins, elle a été constituée de façon à pouvoir poursuivre des explorations plus vastes. L'investigateur principal de METADAP est le Pr. Emmanuelle Corruble. Le suivi des patients inclus dans METADAP comporte quatre temps d'évaluation : à l'inclusion (introduction du traitement antidépresseur) et après 1 mois (M1), 3 mois (M3) et 6 mois (M6) de traitement. Les patients ont été inclus de novembre 2009 à mars 2013. L'étude est enregistrée par l'Agence Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), approuvée par le comité d'éthique (comité de protection des personnes (CPP)) de Paris-Boulogne, et conforme aux standards éthiques internationaux. L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP) est le promoteur de cette étude. METADAP a été financée par trois Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) Nationaux (AOM06022, AOR 10 071). Les patients inclus ont été évalués tant sur le plan clinique (avec des données psychométriques incluant des échelles d'hétéroévaluations et des auto-questionnaires) que biologique (à partir de prélèvements sanguins de routine permettant à la constitution d'une séro-plasmathèque aux différents temps d'évaluation favorisant la réalisation d'analyses métaboliques et génétiques).

II.1.2. Population étudiée

II.1.2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude sont âgés de 18 à 65 ans, et sont hospitalisés ou consultants dans les services de psychiatrie des hôpitaux suivants :

- Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bicêtre ;
- CHU Saint-Antoine ;
- CHU Fernand Widal ;
- CHU de Grenoble ;
- CHU de Lille ;
- CHU de Besançon.

Ils présentent un EDC actuel dans le cadre d'un TDC selon les critères du DSM-IV-TR, attesté par l'entretien standardisé Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan, 1998), avec une note totale d'au moins 18 à la traduction française de l'échelle de notation de la dépression de Hamilton à 17 items (HDRS-17) (M. Hamilton 1960). Ils nécessitent l'introduction d'un traitement antidépresseur approuvé par les autorités européennes aux posologies recommandées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Un contexte d'EDC résistant ne constituait pas un critère de non-inclusion. De même, une tentative de suicide précédant l'inclusion ou la présence d'idées suicidaires n'étaient pas des critères de non-inclusion. Les patients ont donné un consentement éclairé et écrit pour la participation à l'étude et pour la réalisation des analyses génétiques, incluant les analyses de pharmacogénétique en lien avec la réponse aux traitements antidépresseurs.

II.1.2.2. Critères de non-inclusion

Les patients présentant EDC avec symptômes psychotiques (DSM-IV-TR), un trouble bipolaire (DSM-IV-TR), un trouble psychotique (DSM-IV-TR), une dépendance (DSM-IV-TR) à l'alcool, à l'héroïne, aux psychostimulants ou à une autre substance psychoactive, à l'exception du tabac, ne sont pas inclus dans l'étude. Il en va de même des patients ayant reçus, pendant au moins 4 mois, l'année précédant leur inclusion, un traitement par thymorégulateurs (sels de lithium, dérivés du valproate, lamotrigine, carbamazépine) ou antipsychotiques. Une symptomatologie psychiatrique d'origine organique, des pathologies médicales instables ou une grossesse en cours sont également des critères de non-inclusion. Leur évaluation était laissée à l'appréciation du clinicien. Les patients relevant d'une mesure d'hospitalisation sous contrainte ou d'une mesure de tutelle/curatelle ne peuvent être inclus.

II.1.3. Traitements

II.1.3.1. Traitements évalués

Il s'agit des antidépresseurs suivants, aux posologies recommandées par l'AMM, prescrits de façon naturaliste, c'est-à-dire en conditions réelles de prescription.

- ISRS : fluoxétine (20-60 mg/j), paroxétine (20-50 mg/j), sertraline (50-200 mg/j), citalopram (20-60 mg/j), escitalopram (10-20 mg/j), fluvoxamine (100-300 mg/j) ;
- IRSNa : venlafaxine (75-375 mg/j), milnacipran (50-100mg/j), duloxétine (60-120mg/j) ;
- Antidépresseurs tricycliques : clomipramine (50-150 mg/j), amitriptyline (50-150 mg/j), imipramine (50-150 mg/j) ;
- Autres : miansérine (30-90 mg/j), mirtazapine (15-45 mg/j), agomélatine (25-50 mg/j), tianeptine (25-37,5mg/j), iproniazide (50-100 mg/j), moclobémide (300-600 mg/j), électro-convulsivothérapie (ECT), stimulation magnétique transcrânienne (rTMS).

II.1.3.2. Traitements psychotropes tolérés

Les benzodiazépines étaient tolérées. Elles étaient prescrites à la dose minimale efficace pour une durée minimale. La cyamémazine et l'hydroxyzine à visée anxiolytique/hypnotique étaient tolérés aux doses minimales efficaces et pour des durées aussi brèves que possible. Leur prescription ne devait pas excéder 14 jours.

II.1.4. Evaluation clinique

Parmi les échelles réalisées dans la cohorte METADAP, deux ont été utilisées dans ce travail : l'échelle d'hétéroévaluation HDRS-17 et l'auto-questionnaire « Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report » (QIDS-SR) (Rush et al. 2003). Celles-ci ont été réalisées à l'inclusion, à M1, à M3 et à M6, conformément aux recommandations pour l'évaluation de la réponse et de la rémission du groupe de travail du Collège Américain de NeuroPsychopharmacologie (ACNP) (Rush et al. 2006). L'HDRS-17 est l'échelle de référence pour l'évaluation de la sévérité d'un EDC et pour l'évaluation de l'évolution des symptômes dépressifs et de la réponse/rémission durant et après un traitement antidépresseur (Carrozzino et al. 2020). La réponse et la rémission ont été déterminées selon les recommandations de l'ACNP. La réponse est définie par une diminution de 50% de la note à l'HDRS-17 par rapport à l'inclusion, et la rémission comme une note à l'HDRS-17 inférieur ou égale à 7. La QIDS-SR est un auto-questionnaire de 16 items utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs du point de vue du patient. Il s'agit d'une échelle validée et largement utilisée pour évaluer la réponse à un traitement antidépresseur (Rush et al. 2006).

II.1.5. Description générale de la cohorte

624 patients ont été inclus dans la cohorte METADAP. L'âge moyen des patients déprimés était de 45,6 (SD=13,2) ans et 433 (69,4%) patients étaient de genre féminin. L'indice de masse corporel (BMI) moyen était de 24,2 (SD=4,9) kg/m². 566 (90,7%) patients de METADAP étaient caucasiens, 40 (6,4%) étaient africains, 8 (1,3%) étaient asiatiques, 7 (1,1%) étaient métisses et pour 3 patients (0,5%) l'ethnie n'était pas connue. L'information sur l'ethnie était rapportée par le patient. Les définitions des groupes ethniques utilisées sont comparables à ceux de l'United States Census Bureau. Un patient caucasien était un individu dont les 2 parents sont caucasiens. Un patient africain était défini comme un individu dont les deux parents étaient sub-sahariens et/ou afro-caribéens. Enfin, un patient asiatique était un individu dont les 2 parents étaient originaires d'Asie Centrale, du Sud ou de l'Est (Morales et al., 2018).

Pour la sévérité du trouble à l'inclusion, la note moyenne de l'HDRS était de 24,7 (SD=5,0) et celle de la QIDS-SR de 21,9 (SD=6,9). Les patients ont reçu pour 38,9% des ISRS (n=243), pour 38,5% des IRSNa (n=240), pour 8,8% des tricycliques (n=55), pour 13,8% un

autre traitement incluant les IMAO et les ECT (n=86). 387 patients (62,0%) étaient sortis d'étude avant la fin du suivi. Les motifs de sortie d'étude sont décrits dans la Figure 6. A M1, 182 patients (39,4%) étaient répondeurs et 87 (18,8%) étaient en rémission. A M3, 162 (49,6%) patients étaient répondeurs et 85 (26,1%) étaient en rémission. Enfin, à M6, 159 (67,1%) patients étaient répondeurs aux traitements et 101 (42,6%) étaient en rémission. Il n'a pas été mis en évidence un effet du centre d'inclusion sur la réponse/rémission après le traitement.

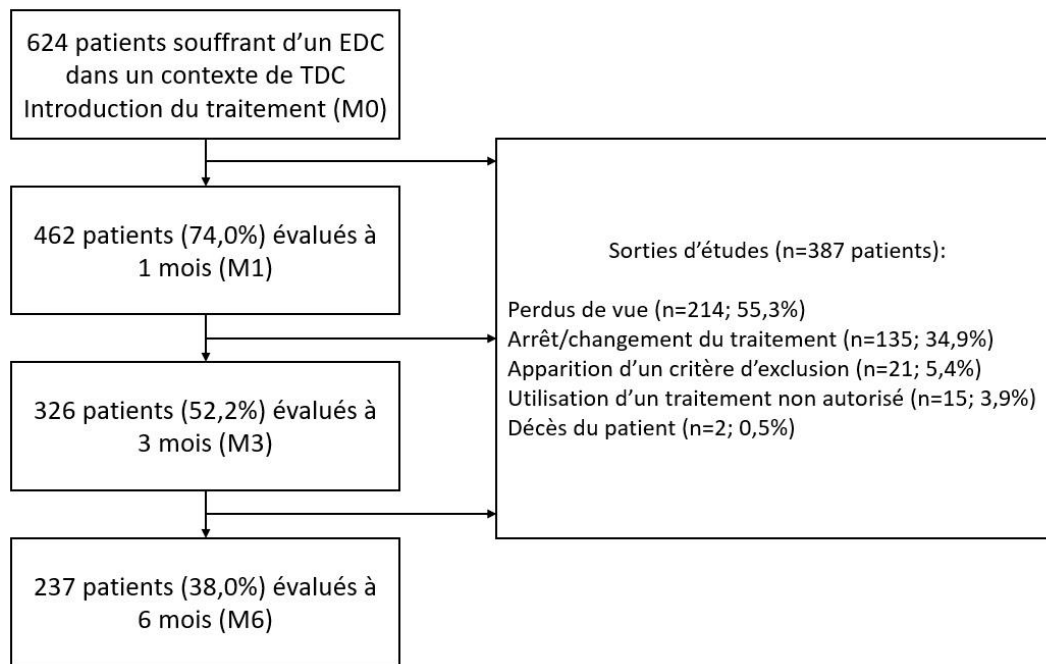


Figure 6. Diagramme de flux de la cohorte METADAP. EDC : Episode dépressif caractérisé – TDC : Trouble dépressif caractérisé.

II.2. La cohorte VARIETE

II.2.1. Plan expérimental

La cohorte VARIETE (Chanson et al. 2016) (Establishment of Reference Values for Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) in the General Population – ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01831648) est issue d'une étude transversale, nationale, prospective, ouverte, multicentrique, non randomisée de sujets sains en France. L'investigateur principal de cette étude est le Pr. Phillippe Chanson (CHU de Bicêtre – Service d'Endocrinologie). L'objectif principal de la cohorte était d'établir les valeurs normatives sanguines/plasmatiques de l'insulin-like growth factor (IGF-1) et d'autres hormones dans la population générale adulte Française et représentant tous les groupes d'âge (de 18 à 90 ans). Elle a cependant été constituée de façon à pouvoir poursuivre des explorations plus vastes. Elle comporte des temps d'évaluations clinique et biologique à l'inclusion. Les sujets ont été inclus de janvier 2011 à

février 2012. L'étude est enregistrée par l'Agence Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), approuvée par le CPP Ile de France VII, et conforme aux standards éthiques internationaux. L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP) est le promoteur de cette étude. VARIETE a été financée par un PHRC national (AOM09122).

Les sujets inclus ont bénéficié d'un examen clinique complet ainsi que multiples prélèvements biologiques (dont la constitution d'une séro-plasmathèque permettant notamment la réalisation d'analyses métabolomiques).

II.2.2. Population étudiée

II.2.2.1. Critères d'inclusion

Les sujets inclus dans l'étude étaient âgés de 18 à 90 ans, et ont été recrutés dans les centres de recherche clinique ou dans les centres d'investigation cliniques de 10 CHU français. Pour être inclus, les sujets devaient être en bonne santé (« sains ») selon l'examen médical réalisé (avec une attention particulière à l'état nutritionnel et à l'état gonadique/sexuel), les antécédents médicaux et psychiatriques et un bilan biologique de routine réalisé après une nuit de jeûne. Les sujets ont donné un consentement éclairé et écrit pour la participation à l'étude.

II.2.2.2. Critères de non-inclusion

Les sujets présentant un antécédent de trouble psychiatrique étaient exclus de l'étude. De plus, un antécédent de pathologie endocrinienne, hépatique, digestive (dont syndrome de malabsorption, parasitose, ulcère gastro-duodéal et diarrhée chronique), rénale, métabolique, endocrinologique, cardiovasculaire (incluant l'hypertension artérielle), pulmonaire, épileptique, infectieuse chronique (dont VIH et hépatites virales) ou néoplasique était un critère d'exclusion. De même, l'usage de tout traitement pouvant interférer avec la concentration d'IGF-1 chez le sujet était un critère d'exclusion. La présence d'un antécédent de transfusion dans les trois mois précédant l'évaluation était aussi un critère de non-inclusion. De même, les sujets souffrant d'une addiction à l'alcool ou à toute substance psychoactive (incluant le tabac) n'étaient pas inclus dans la cohorte. Les sujets présentant une pathologie aigüe intercurrente de moins d'une semaine et ceux présentant un BMI supérieur à 28 kg/m² ou inférieur à 19 kg/m² étaient également exclus. Enfin, les femmes enceintes ou allaitantes n'étaient pas incluses dans VARIETE.

II.2.3. Description générale de la cohorte

895 sujets sains ont été inclus dans la cohorte VARIETE. L'âge moyen des sujets sains était de 39,8 (SD=18,6) ans et 438 (48,9%) individus étaient de genre féminin. Le BMI moyen était de 23,1 (SD=2,4) kg/m².

II.3. Prélèvement et conservation des échantillons biologiques

L'ensemble des analyses réalisées dans les travaux présentés sont issues de prélèvements sanguins ayant permis la constitution d'une collection de plasma, de sérum et d'ADN provenant des cohortes METADAP et VARIETE.

Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez les sujets sains et les patients déprimés à jeun, avant toute prise de traitement, entre 08h00 et 10h00 sur des tubes EDTA pour permettre l'analyse du plasma (Trabado et al. 2017). Pour les patients déprimés, les prélèvements ont été réalisés à chaque temps de l'étude (M0, M1, M3 et M6). Pour les sujets sains, les prélèvements ont été réalisés lors de leur inclusion. Les prélèvements étaient immédiatement centrifugés (10 minutes, 2000 g, 4°C). Après centrifugation, les plasmas ainsi récupérés étaient aliquotés et immédiatement congelés à -80°C pour conservation au CRB Paris-Saclay.

Pour les patients déprimés de la cohorte METADAP, 1 mL de sang total était au préalable récupéré. L'ADN des lymphocytes a été extrait avec le kit Puregene (Gentra Systems) et cryoconservé à -20°C, avec le consentement des patients, pour les analyses génétiques ultérieures au CRB Paris-Saclay.

II.4. Dosages plasmatiques

L'ensemble des dosages plasmatiques des cohortes METADAP et VARIETE présentés dans ce travail sont issus du consortium APHP – Institut Servier (Plateforme Technologie Servier, Orléans, France), validé par une convention signée par la direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) de l'APHP, les investigateurs et Servier.

II.4.1. Analyses métabolomiques des acylcarnitines plasmatiques

Un aliquot de 10 µL de plasma a été analysé, pour chaque sujet de la cohorte VARIETE pour qui un prélèvement été disponible et pour chaque patient de la cohorte METADAP à tous les temps disponibles, avec le kit Biocrates AbsoluteIDQ p180 (Biocrates Life Science AG, Autriche) permettant l'analyse de plus de 180 métabolites simultanément. Les échantillons ont été préparés comme recommandé par le fabricant et analysés sur le spectromètre de masse API 4000 Q-TRAP (AB Sciex, Darmstadt, Allemagne) couplé au système ACQUITY UPLC I Class (Waters Corporation, Milford, MA, USA) équipé d'une colonne Agilent C18 HPLC. La L-carnitine, l'ALC et les acylcarnitines ont été analysés en utilisant une analyse par injection en flux continu (FIA) couplée en tandem à la spectrométrie de masse. Les concentrations des métabolites déterminés par FIA ont ensuite été directement calculées par le logiciel *MetIDQ* (fourni avec le kit Biocrates) (Trabado et al. 2017). Afin de prévenir les effets liés au stockage et à la technique, les échantillons biologiques ont été analysés en même temps (en techniquant aléatoirement des échantillons de la cohorte VARIETE et METADAP indépendamment du

temps d'inclusion), dans le même laboratoire et en utilisant les mêmes techniques.

Parmi la L-carnitine, l'ALC et les 38 acylcarnitines dosées, les métabolites ayant moins de 40% des valeurs en dessous de la limite inférieure de quantification (LLOQ) chez les patients déprimés à tous les temps de l'étude et chez les sujets sains ont été analysés comme des variables quantitatives (MahmoudianDehkordi et al. 2021). Les métabolites qui ont plus de 40% des valeurs en dessous de la LLOQ à l'un des temps d'inclusion des patients déprimés ou chez les sujets sains ont été analysés comme des variables qualitatives (soit une variable dichotomique au-dessus ou en-dessous de la LLOQ). Pour les variables quantitatives, les valeurs qui étaient sous la LLOQ ont été imputées avec la valeur $LLOQ/\sqrt{2}$ (Colle et al. 2020). Enfin, pour les analyses statistiques des variables quantitatives, une transformation logarithmique de base 2 a été réalisée pour les concentrations des acylcarnitines.

II.4.2. Les dosages plasmatiques de la CRP et des cytokines

Le dosage de la CRP a été réalisé sur le plasma des patients déprimés. Le niveau de la CRP plasmatique a été mesuré par immunoturbidimétrie avec le kit C-Reactive Protein Gen.3 (Roche Diagnostics, Suisse, Référence Catalogue : 04956842190). Pour la CRP, la limite inférieure de détection (LOD) était 0,3 mg/L et la limite supérieure de quantification 350 mg/L.

Les dosages des cytokines pro-inflammatoires (IL-1B, IL-6, TNF alpha) et anti-inflammatoires (IL-10) plasmatiques ont été réalisés par méthode ELISA avec le kit V-Plex Pro-inflammatory Panel 1 Human (MesoScale Discovery, Gaithersburg, Maryland, USA), permettant la quantification en multiplex de 10 interleukines. La LOD de la technique pour les cytokines est de 0,04 pg/mL pour l'IL-1B, 0,06 pg/mL pour l'IL-6 0,04 pg/mL pour le TNF alpha et 0,03 pg/mL pour l'IL-10.

Comme pour les acylcarnitines, afin de prévenir les effets liés au stockage et à la technique, les échantillons biologiques ont été analysés en même temps (en techniquant aléatoirement les échantillons de la cohorte METADAP indépendamment du temps d'inclusion), dans le même laboratoire et en utilisant les mêmes techniques. De plus, pour éviter une potentielle erreur de classification, l'élévation de la CRP et les modifications des cytokines pouvant être dues à une stimulation exogène en phase aiguë comme une infection, les valeurs supérieures à 3 DS de la valeur moyenne sont *a priori* exclues de l'analyse.

II.5. Le génotypage du polymorphisme rs4880

Le génotypage du polymorphisme rs4880 du gène *SOD2* a été réalisé chez les patients déprimés caucasiens de la cohorte METADAP dans le laboratoire de pharmacologie de la faculté de médecine de l'Université Paris-Saclay. Il est à noter que les analyses génétiques ont été réalisées en aveugle des évaluations cliniques. Le génotypage du polymorphisme a été

réalisé par la méthode de TaqMan (Applied Biosystems) selon les instructions de l'industriel. La discrimination allélique a été réalisée à l'aide de l'appareil QuantStudio™ 7 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Les amorces et les sondes sont issues d'un kit Taqman® (Thermofisher, Assay ID : C_8709053_10, SNP ID : rs4880, Référence Catalogue : 4351379).

Cette technique a permis d'identifier dans la population de la cohorte METADAP les patients porteurs des trois génotypes possibles, à savoir : les porteurs homozygotes Ala/Ala, les hétérozygotes Val/Ala et les porteurs du génotype homozygote Val/Val. Des contrôles ont été réalisés par séquençage, utilisant des amorces dessinées avec PrimerExpress et vérifiées avec PrimerBlast à partir de la séquence de référence disponible sur NCBI (Séquence Forward : 5'-CAGTGTGCGGGTGAGAAGAA-3', Séquence Reverse : 5'-TGTTCAAACCCATCGAGGCA-3').

II.6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques présentées dans ce travail ont été réalisées avec le logiciel R (The R Foundation – <https://www.r-project.org>). Les analyses de puissance ont été faites sur le logiciel G*Power 3.1.9.4. La gestion des données a été faite sur le logiciel Excel (Pack Office 2019 – Microsoft Corporation).

La normalité des distributions des différentes variables biologiques étudiées a été évaluée soit par méthode graphique soit par la réalisation de tests de Kolmogorov-Smirnov. Les analyses descriptives (univariées) ont été réalisées pour les données socio-démographiques, cliniques et biologiques. Elles sont présentées sous la forme de moyennes (m) avec la déviation standard (SD) pour les variables quantitatives et sous la forme nombre de sujets (n) avec le pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

Les analyses bivariées pour les variables quantitatives sont des tests paramétriques (tests t de Student et des tests F de variance (ANOVA)) en cas de distribution normale et des tests non-paramétriques (tests U de Wilcoxon-Mann-Whitney et des tests H de Kruskal-Wallis) en cas de non-normalité. Des tests de corrélation de Spearman ont été utilisés pour évaluer les liens entre deux variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, des tests de χ^2 et des tests exacts de Fischer ont été réalisés. Les analyses multivariées reposent sur des régressions linéaires lorsque la variable à expliquer est quantitative et sur des régressions logistiques lorsque la variable est qualitative. Les variables d'ajustement ont pu être déterminées *a priori* (selon les données de la littérature) et/ou *a posteriori* (différences significatives ($p < 0,05$) entre les groupes étudiés pour les différentes variables socio-démographique et clinique en analyses bivariées).

Les analyses longitudinales reposent sur des modèles à effets aléatoires (mixtes) avec les mêmes ajustements que pour les analyses multivariées. Ces modèles permettent une analyse au cours du temps et permettent également une gestion des données manquantes pour une visite sans avoir à réaliser d'imputation. En effet, une valeur manquante pour une visite spécifique n'entraînera pas une perte totale d'informations pour ce patient, une estimation moyenne étant calculée sur la base des valeurs restantes non manquantes (Mallinckrodt et al. 2003). De plus, des imputations ont également pu être réalisées par la méthode « Last Observation Carried Forward » (LOCF).

Tous les tests sont bilatéraux. Le seuil de significativité statistique retenu est de 0,05 en cas d'analyses exploratoires (Bender et Lange 2001). Dans les autres cas, des corrections de Bonferroni pour les tests multiples ont été réalisées.

III. TROISIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

III.1. Le polymorphisme génétique de *SOD2* (rs4880) n'a pas d'influence sur la réponse aux antidépresseurs et sur les biomarqueurs inflammatoires durant un suivi de 6 mois chez les patients déprimés

La dépression est associée à des anomalies inflammatoires et du stress oxydatif, notamment lié à la production de l'ion superoxyde. L'ion superoxyde est métabolisé par la MnSOD, codé par le gène *SOD2* qui est la première barrière de l'organisme contre le stress oxydatif. Des anomalies dans le métabolisme de celui-ci pourraient ainsi être associées à une réponse médiocre aux antidépresseurs. Un polymorphisme génétique de *SOD2* (rs4880), responsable d'une réduction de 40% de l'activité enzymatique de la MnSOD, est associé aux réponses cliniques et inflammatoires à la rosuvastatine dans les dyslipidémies.

Cette première partie de la thèse cherche à estimer si une altération de la détoxification mitochondriale du stress oxydatif, secondaire à la présence du polymorphisme rs4880 de *SOD2*, a une influence sur les réponses clinique et inflammatoire à un traitement antidépresseur pendant 6 mois chez les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC.

III.1.1. Résultats principaux

484 patients ont été étudiés. Les fréquences alléliques retrouvées sont de 49,7% pour l'allèle « Ala » et 50,3% pour l'allèle « Val ». La distribution allélique respectait l'équilibre d'Hardy-Weinberg. En conséquence, 74,6% des patients étaient porteurs de l'allèle « Ala » et 25,4% présentaient le génotype Val/Val. Le polymorphisme rs4880 n'était pas associé à la sévérité de la symptomatologie dépressive à l'inclusion ou l'âge du début des troubles. Concernant les différentes variables socio-démographiques étudiées, les deux groupes différaient par l'âge. La prévalence du polymorphisme dans notre échantillon est comparable à celle des grandes bases de données internationales.

Durant le suivi de six mois, le polymorphisme rs4880 n'était pas associé à l'évolution clinique après un traitement antidépresseur, que ce soit sur le score à l'HDRS-17, le taux de réponse clinique ou le taux de rémission clinique dans les analyses longitudinales bivariées et multivariées. De même, durant les six mois, le polymorphisme étudié de *SOD2* n'était pas associé à l'évolution des différents biomarqueurs de l'inflammation étudiés, que ce soit la CRP, les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ou la cytokine anti-inflammatoire (IL-10), dans les analyses longitudinales bivariées et multivariées.

III.1.2. Synthèse de la discussion

Cette étude est la première, à notre connaissance, à étudier l'association entre le polymorphisme rs4880 de *SOD2* et la réponse à un traitement antidépresseur dans une cohorte de patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC. Les résultats suggèrent que le polymorphisme rs4880 n'est associé ni à l'apparition d'un EDC, ni à la sévérité du trouble. Ces données sont en contradiction avec certaines études qui identifient ce polymorphisme de *SOD2* comme un facteur de risque de développement d'une dépression. L'absence d'association entre le polymorphisme étudié et les réponses clinique et biologique après un traitement antidépresseur ne peut être comparée à la littérature, s'agissant de la première étude en la matière. Néanmoins, il a été décrit des associations entre ce polymorphisme et la réponse dans d'autres pathologies avec une composante inflammatoire. De même, des associations ont été décrites entre ce polymorphisme génétique et la tolérance à d'autres psychotropes (antiépileptique, antipsychotique). Cette étude a plusieurs limites. La principale est l'attrition, qui est élevée, supérieure à 50% à 6 mois. Par ailleurs, la compliance aux traitements n'a pas été évaluée. Enfin, la variabilité des paramètres était importante, que ce soit pour les cytokines ou la CRP.

III.1.3. Publication

Les résultats sont présentés dans cette partie en anglais tel qu'ils ont été acceptés dans le journal *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (Wiley)* (Ait Tayeb et al., 2020).

***SOD2* genetic polymorphism (rs4880) has no impact on 6-month response to antidepressant treatment and inflammatory biomarkers in depressed patients**

Authors:

Abd El Kader AIT TAYEB^{1,2,3}, Laurent BECQUEMONT^{1,3}, Khalil EL-ASMAR¹, Kaïna MAHMOUDI¹, Romain COLLE^{1,2}, Severine TRABADO^{3,4}, Florence GRESSIER^{1,2}, Bruno FEVE⁵, Emmanuelle CORRUBLE^{1,2}, Céline VERSTUYFT^{1,3}

Affiliations:

¹ CESP, Team “Moods”, Faculty of Medicine Paris-Saclay, University Paris-Saclay, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, France

² Psychiatry department, Bicetre Hospital, Paris-Saclay university hospitals, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

³ Molecular Genetics, Pharmacogenetics and Hormonology department, Paris-Saclay university hospitals, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁴ INSERM UMR-S U1185, Faculty of Medicine Paris-Saclay, University Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France

⁵ Sorbonne University-INSERM, Research Center of Saint-Antoine, University Hospital Institut ICAN, Endocrinology department, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, Paris, F-75012, France

Running title:

SOD2 polymorphism rs4880 has no impact on antidepressant efficiency

Corresponding author:

Céline VERSTUYFT

Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

E-mail address: celine.verstuyft@aphp.fr

Phone number: +33 1 45 21 35 88

Fax number: +33 1 45 21 27 51

KEYWORDS

Major depressive disorder, Major depressive episode, Pharmacogenetics, *SOD2*, antidepressant drug, Cytokines, CRP.

ABSTRACT

Two thirds of patients suffering from a major depressive episode (MDE) do not reach a complete response with antidepressant drugs. This lack of response is due to several factors, including genetic determinants. Since major depressive disorder is associated with inflammatory and oxidative stress abnormalities, the metabolism of superoxide anions might be involved in non-response to antidepressant drugs. Superoxide anions are metabolized by manganese-dependent superoxide dismutase (SOD2) in the mitochondria. A functional genetic polymorphism (*SOD2*, rs4880), responsible of a 40% reduction in enzyme activity, is associated with anti-inflammatory response of rosuvastatin. We investigated the association of Ala-allele of *SOD2* rs4880 and both antidepressant efficacy and inflammatory parameters in patients treated for a MDE with antidepressant drugs.

The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score and levels of plasma CRP and inflammatory cytokines were assessed at baseline, one month (M1), 3 months (M3) and 6 months (M6) after antidepressant treatment. They were compared according to *SOD2* genetic polymorphism.

Of the 484 patients studied, 361 (74.6%) carried the Ala-allele (Ala group), 123 (25.4%) of them had Val/Val genotype (Val/Val group). No significant difference was observed between the Ala and Val/Val groups neither for baseline clinical characteristics, not for HDRS scores, response/remission rates, plasma CRP and cytokine levels throughout the study.

The rs4880 *SOD2* genetic polymorphism was not associated with the clinical response and cytokines levels after antidepressant treatment. These data suggest that *SOD2* is not a major genetic determinant of antidepressant response. Other genes of the oxidative stress pathways should be explored in further studies.

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is the main cause of disability worldwide (1), affecting around 350 million individuals. However, only a third of patients with MDD achieve complete remission with a first line antidepressant treatment (AD) (2). Thus, it would be useful to identify factors including biomarkers that may predict response to AD treatment (3).

Several clinical investigations and preclinical studies suggest that inflammatory processes are correlated and could be involved in the onset and/or the progression of MDD, and thus inflammatory proteins could be used as MDD biomarkers (4). Indeed, in a large meta-analysis, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), two major pro-inflammatory cytokines, exhibit higher plasma levels in depressed patients compared to controls (5). Similarly, C-reactive protein (CRP) plasma levels are higher in depressed patients

than in healthy volunteers (6). Moreover, a IL-6, TNF-Alpha (7) and CRP plasma levels decrease has been shown in patients who respond to antidepressant drug treatment (8). Inflammatory and oxidative stress pathways are intricately involved in MDD (9). Reactive oxygen species (ROS), as superoxide ion or hydrogen peroxide are increased in plasma of depressed patients (9). Plasma hydrogen peroxide levels are significantly higher in patients with MDD compared to controls (10) particularly during a major depressive episode (MDE). Moreover, measurements of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity and serum SOD levels have been performed in depressed patients (11) but provide discordant results (12–14).

Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD or SOD2) is the first and main protective barrier of superoxide ion produced by the mitochondrial respiratory chain (15). This enzyme is functional in mitochondrial matrix in which it catalyzes the dismutation reaction of superoxide ion in hydrogen peroxide (16). In a rat model of depression, mitochondrial and SOD2 activities and expression are reduced in cerebral cortex (17).

Several parameters may influence SOD2 expression, including genetic factors as single nucleotide polymorphisms (SNP). The rs4880, the most studied SNP for *SOD2*, is a non-synonymous genetic polymorphism in exon 2 of *SOD2*. This *SOD2* SNP induces a Val16Ala change located in Mitochondrial Targeting Sequence (MTS) and impacts the function of the protein. Indeed, comparing to Ala-form proteins, Val-forms are carried into mitochondrial matrix slower and have a 30 to 40% activity decrease (16).

In two Caucasian cohorts of depressed patients and controls, the *SOD2* Val-polymorphism (rs4880) has been associated with a significant higher prevalence of MDD (18,19). In a Japanese sample of patients suffering from various neuropsychiatric disorders, the Val-allele is associated with higher rates of antipsychotic-related tardive dyskinesia (20) and higher rates of valproic acid hepatotoxicity (21,22).

In Brazilian patients with hypercholesterolemia (23), who display an inflammatory component as observed in MDD, the impact of *SOD2* genetic polymorphism (rs4480) was associated to rosuvastatin response. Rosuvastatin is a lipid-lowering drug, which has anti-inflammatory and antioxidant properties. The *SOD2* Ala-carrier patients had an improved response to rosuvastatin on lipid and inflammatory parameters than carriers of Val/Val genotype. Those Ala-carrier patients had a larger decrease of plasma IL-6, TNF-alpha and CRP levels (23). At last, in peripheral blood mononuclear cells from healthy volunteers, it has been shown that in Val/Val genotype carriers compared to Ala-carriers, the production of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-Alpha was increased while that of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was decreased (24).

Hence, our primary aim was to assess the association of rs4880 polymorphism with response and remission after antidepressant treatment in patients with a current MDE. Our secondary aim was to assess in these patients the association of rs4880 polymorphism with pro- and anti-inflammatory parameters after antidepressant treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patients

The METADAP cohort is a 6-month prospective, multicenter, real-world setting, treatment study, including 624 in- or out-patients of various ethnicities, mainly Caucasian, suffering from a MDE in a context of MDD (DSM-IV-TR) and requiring a new antidepressant treatment. The antidepressant treatment had to be a monotherapy. The drug and its dose were left to the treating psychiatrist, using “real-world” treatment options (25). The majority of patients were treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) (Table 1). Data were collected from November 2009 to March 2013 in six university psychiatry departments in France. Written informed consent was obtained from all patients participating in this study which was approved by the Ethics Committee (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00526383). The study was conducted in accordance with the Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology policy for experimental and clinical studies (26).

Patients were included based on the following criteria: aged 18 to 65 years, with a current MDE (with a minimum score of 18 at the Hamilton Depression Rating Scale-17, HDRS-17) in a context of MDD. Patients with psychotic symptoms, bipolar disorders, psychotic disorders, eating disorders, current substance abuse or dependence, organic brain syndromes, severe unstable medical conditions or pregnancy were not included. Patients receiving antipsychotics or mood stabilizers before inclusion and/or for 4 months or more during the last year were not included. They were evaluated for depression symptoms at the start of the treatment (M0), and one month (M1), three months (M3) and six months (M6) later. Patients’ ethnicities were determined according to the place of birth and the ethnicity of the two parents of each patient.

Genotyping

A sample of 5 ml of whole blood was collected at baseline. DNA from lymphocytes was extracted from 1 ml of blood sample using a Puregene Kit (Gentra systems, Minneapolis, USA) and cryopreserved at -20°C. SNP genotyping was performed by a TaqMan SNP genotyping assay (Applied Biosystems, Courtaboeuf, France) according to the manufacturer’s instructions. Allelic discrimination was performed with the QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR System

(Applied Biosystems) (27). Primers and probes were from a Taqman kit (ThermoFischer, Assay ID: C__8709053_10; SNP ID: rs4880, Catalog number: 4351379). Three genotype groups were obtained: homozygous wild type (Val/Val), heterozygous type (Val/Ala) and homozygous mutated type (Ala/Ala). Then, participants were classified into two groups: *Val/Val* and *Ala* (*Ala/Val* and *Ala/Ala* genotypes).

Assessments of response after antidepressant drug treatment

The HDRS-17 is one of the major scales to evaluate MDE. Patients score between 0 and 52. Higher is the score, more severe is the MDE. The HDRS-17 was rated at each time point. HDRS total score, percentage of HDRS score improvement from baseline, percentage of responders, percentage of remitters were investigated at each time point. Responders were defined by a decrease in the HDRS score of at least 50% from baseline to follow-up. Remitters were defined as patients with a HDRS score inferior or equal to 7. Clinical assessments were performed blind to genotyping results. Each interview and diagnostic assignment were reviewed by a senior psychiatrist. For each patient, all visits were reviewed by the same psychiatrist.

Assessments of plasma cytokines and CRP levels

Fasting blood samples were collected at 08:00 AM on EDTA tubes. Blood was immediately centrifuged (10 min, 2000g at 4°C), and plasma was stored at -80°C (28,29). Plasma pro-inflammatory (IL-1B, IL-6, TNF-Alpha) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine levels were assessed with an ELISA protocol (V-Plex Pro-inflammatory Panel 1 Human – MasoScale Discovery, Gaithersburg, MD, USA). Limits of detection (LOD) were 0.054 pg/ml for IL-1B, 0.06 pg/ml for IL-6, 0.04 pg/ml for TNF-Alpha and 0.04 pg/ml for IL-10. Plasma CRP levels were assessed by immunoturbidimetry with C-Reactive Protein Gen.3 kit (Roche Diagnostics, Switzerland). LOD was 0.3 mg/L. Plasma samples were not available for all patients.

To avoid the potential for misclassification because of any elevation of CRP or cytokines levels that might be due to the presence of an exogenous acute-phase stimulus such as an infection, values >3 SD above the mean value were excluded from analysis on an a-priori basis (30).

Statistical analyses

The statistical analyses were performed using R 3.4.4. Deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium was assessed using the Chi² test. For the main analyses, all patients were pooled, independently from their antidepressant drug treatment. Bivariate analyses were performed first. If quantitative variables (the HDRS score, the HDRS score change or plasma

cytokines levels) were normally distributed, Student t-tests were used according to genotype groups. Otherwise, non-parametric tests (Wilcoxon tests) were used. Chi2 tests were used to compare qualitative variables, such as responder or remitter status, according to genotype groups. Imputation by “last observed carried forward” (LOCF) method was used. Linear mixed effect models were performed. The adjustment variables were age, gender and ethnicity. All tests were two-tailed. A p-value of 0.05 was considered significant, and no correction for multiple testing was used according to *Bender and Lange* (31). The statistical power was assessed *a-priori* with G*Power 3.1.9.4. Since no study was available in patients with major depression, we chose the smaller effect size of the rs4880 on response to rosuvastatin (CRP) in the study of *Duarte et al. 2016* (23). Based on this available effect size, the required total sample size for a power of 80% was 202 patients with 135 Ala carrier patients and 67 Val/Val patients after 6 months of antidepressant drug treatment.

RESULTS

Patients characteristics

From 643 patients initially included in the METADAP cohort, 19 were excluded from the analysis because of major deviations to the protocol and 140 DNA samples were not available because patients did not agree to participate to the pharmacogenetics studies. Thus, 484 patients were analyzed. The demographic and clinical features of the 484 patients according to rs4880 genotype groups are shown in Table 1.

The 484 patients were mainly women (68.6 %; n=332). Their mean age was 45.4 years (SEM=0.6). 47.6% (n=230) patients had a high educational level. Their mean HDRS score at baseline was 24.8 (SEM=0.2). 73.8 % (n=353) patients had a recurrent MDD and the mean age of the MDD onset was 35.1 years (SEM=0.7). 440 patients (90.9%) were Caucasians.

Genotype distribution was in agreement with Hardy-Weinberg equilibrium (p=0.93). Allele frequencies of *SOD2* 5 (rs4880) genetic polymorphism for Ala-allele and Val-allele were 49.7% and 50.3%, respectively. There was no statistical difference of allelic frequencies according to ethnicity. At baseline, the Ala-allele carriers group included 361 (74.6%) patients and the Val/Val group comprised 123 (25.4%) patients. Ala-carrier patients were significantly older than Val/Val patients.

Outcome of depression after antidepressant treatment

113 (23.3%) patients dropped out prematurely after 1 month, 213 (44.0%) after 3 months and 278 (57.4%) after 6 months of treatment. The main reasons for drop-outs were AD monotherapy change, use of unauthorized drugs, or lost to follow up. Because of drop-outs, HDRS scores were available, respectively, for 283 Ala patients and 88 Val/Val patients after 1

month, 211 and 60 after 3 months, and 161 and 45 patients after 6 months.

HDRS scores, response and remission rates were not significantly different between Ala and Val/Val patients (Table 1 and Figure 1), neither in bivariate analyses nor in adjusted mixed models (“intention to treat” or “LOCF”).

Biomarkers of inflammation after antidepressant treatment

Accordingly, using the previously described analyses, there was no significant difference for plasma CRP (Figure 2), pro-inflammatory cytokines (IL-1B, IL-6, TNF-Alpha) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) between Ala- and Val/Val-patients.

DISCUSSION

This is the first study published that explored the association of *SOD2* polymorphism rs4880 and response to antidepressant treatment in MDD patients. We did not find any association between this polymorphism and response to antidepressant drug treatment. Moreover, we did not detect any association between this variant and plasma cytokine and CRP levels after antidepressant drug treatment.

The main strengths of our study were its large sample size, its long-term follow-up (6 months), and a homogeneous sample in terms of diagnosis (MDD with a current MDE requiring an antidepressant drug treatment).

The studied sample was 90.9% Caucasian. The observed allelic frequencies in this sample of depressed patients were 49.7% for the *Ala* allele and 50.3% for the *Val* allele. They were close to ExAC and gnomAD allelic frequencies for Caucasian subjects (32). Nowadays, few studies explored the association between *SOD2* Val16Ala polymorphism and major depression and their results are inconsistent (18,19,33,34). In this sample, there was no difference between the Ala- and Val/Val groups regarding the age at onset of MDD and HDRS score at baseline. Thus, our data suggest that there is no association between rs4880 and the MDD and MDE severity.

Our major hypothesis was inspired by Duarte *et al.* (23) who documented the association between *SOD2* Val16Ala genetic polymorphism and rosuvastatin response in hypercholesterolemia (35). Rosuvastatin response in this pathology could be modulated by the in Ala- or Val/Val-carrier patients. Likewise, several clinical and preclinical observations suggest that MDD also involves an inflammatory dimension, which could be influenced by antidepressant treatment (36–38). Thus, it was tempting to speculate that polymorphisms of the *SOD2* gene, by modulating the inflammatory processes, could also modulate the response to antidepressants in MDD. Based on the effect size of rs4880 on response to rosuvastatin on CRP levels, it was expected that our sample size would be appropriate to show an effect of this variant

on antidepressant response. But the observed effect size was too small to be clinically significant, and to warrant a reasonable *a-posteriori* power (39).

Plasma CRP and cytokine levels in our sample were consistent with those of other studies exploring inflammation depressed patients (5,7,8,36,40,41) but there was a high variability between Ala-carriers and Val/Val carriers in terms of plasma CRP and cytokine levels.

This study has some limitations. Firstly, it was a nonrandomized naturalistic open study, the treatment being chosen by the psychiatrist according to his clinical assessment and own experience. But this method allowed to assess the rs4880 polymorphism in “real life” conditions. Secondly, the attrition rate was 44.0% at the third month of treatment and 57.4% at the sixth month of treatment. Those rates are close to those of other naturalistic cohorts like STAR*D (2). Thirdly, we did not measure compliance, which could have a very important impact on pharmacogenetics studies. Lastly, inflammatory parameters values were very heterogeneous.

This study is to our knowledge the first one which explored the association of *SOD2* genetic polymorphism (rs4880) and response after antidepressant treatment and plasma cytokine levels in depressed patients. In our sample, this *SOD2* genetic polymorphism was not associated neither with antidepressant response nor with cytokine and CRP levels. Further studies should focus on the association between other polymorphisms involved in oxidative stress pathways and response to antidepressant drugs.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was funded by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique National of the French Ministry of Health (AOM06022). The biobank METADAP is stored in CRB Paris South (BRIF: BB-0033-00089).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Laurent BECQUEMONT: investigator for Antisense Therapeutics, Alnylam Pharmaceuticals, PregLem SA, Ionis Pharmaceuticals, Novartis, Auris Medical, MedDay Pharma, Gilead Sciences, Actelion. Received consulting fees from Sanofi, Pfizer and Servier; lecture fees from Genzyme and Pfizer.

Bruno FEVE received lecture fees from Sanofi, Amgen, Lilly, Novonordisk and MSD, and grants from MSD and Viiv Healthcare for his laboratory.

Abd El Kader AIT TAYEB, Kaïna MAHMOUDI, Khalil EL-ASMAR, Romain COLLE, Severine TRABADO, Florence GRESSIER, Emmanuelle CORRUBLE and Céline VERSTUYFT have no conflict of interest to disclose.

REFERENCES

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. WHO. 2017;
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):28–40.
3. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med*. 2013 Dec;11(1).
4. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Jun 3;18(6):513–29.
5. Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan;80:217–26.
6. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171–86.
7. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Nov;36(12):2452–9.
8. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry*. 2006 May;188(05):449–52.
9. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Apr;35(3):676–92.
10. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: Markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J Affect Disord*. 2010 Sep;125(1–3):287–94.
11. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan;48:102–11.
12. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jul;35(5):1284–90.
13. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*. 2012 Dec;143(1–3):34–8.
14. Tsai M-C, Huang T-L. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2016 Jan;235:38–42.
15. Zou X, Ratti BA, O'Brien JG, Lautenschlager SO, Gius DR, Bonini MG, et al. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? *J Bioenerg Biomembr*. 2017 Aug;49(4):325–33.
16. Bresciani G, da Cruz IBM, González-Gallego J. Manganese Superoxide Dismutase and Oxidative Stress Modulation. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 87–130.
17. Liu W, Zhou C. Corticosterone reduces brain mitochondrial function and expression of mitofusin, BDNF in depression-like rodents regardless of exercise preconditioning. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jul;37(7):1057–70.

18. Gałecki P, Śmigielski J, Florkowski A, Bobińska K, Pietras T, Szemraj J. Analysis of two polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene (Ile-58Thr and Ala-9Val) in patients with recurrent depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010 Aug;179(1):43–6.
19. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Białek K, Talarowska M, et al. Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression. *Eur Psychiatry.* 2018 Feb;48:38–48.
20. Hori H. Manganese Superoxide Dismutase Gene Polymorphism and Schizophrenia Relation to Tardive Dyskinesia. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Aug;23(2):170–7.
21. Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Yoshida S, Ogusu N, et al. Superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism is a risk factor for the valproic acid-related elevation of serum aminotransferases. *Epilepsy Res.* 2012 Mar;99(1–2):183–6.
22. Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, Noai M, Nishimura M, Deguchi M, et al. Impact of the Superoxide Dismutase 2 Val16Ala Polymorphism on the Relationship between Valproic Acid Exposure and Elevation of γ -Glutamyltransferase in Patients with Epilepsy: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. Bardoni B, editor. *PLoS ONE.* 2014 Nov 5;9(11):e111066.
23. Duarte T, da Cruz IBM, Barbisan F, Capelleto D, Moresco RN, Duarte MMMF. The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytics blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism. *Pharmacogenomics J.* 2016 Nov;16(6):501–6.
24. Montano MAE, da Cruz IBM, Duarte MMMF, da Costa Krewer C, de Ugalde Marques da Rocha MI, Mânica-Cattani MF, et al. Inflammatory cytokines in vitro production are associated with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism of peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):30–3.
25. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuyft C, Falissard B, Colle R, et al. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry.* 2015 Oct;14(3):366–7.
26. Tveden-Nyborg P, Bergmann TK, Lykkesfeldt J. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology Policy for Experimental and Clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Sep;123(3):233–5.
27. Taranu A, Asmar KE, Colle R, Ferreri F, Polosan M, David D, et al. The Catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met Genetic Polymorphism cannot be Recommended as a Biomarker for the Prediction of Venlafaxine Efficacy in Patients Treated in Psychiatric Settings. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017 Nov;121(5):435–41.
28. Trabado S, Al-Salameh A, Croixmarie V, Masson P, Corruble E, Fève B, et al. The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. Motta A, editor. *PLOS ONE.* 2017 Mar 9;12(3):e0173615.
29. Colle R, Trabado S, David DJ, Brailly-Tabard S, Hardy P, Falissard B, et al. Plasma BDNF Level in Major Depression: Biomarker of the Val66Met BDNF Polymorphism and of the Clinical Course in Met Carrier Patients. *Neuropsychobiology.* 2017;75(1):39–45.
30. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-reactive Protein. *Circulation.* 1999 Jul 20;100(3):230–5.
31. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol.* 2001 Apr;54(4):343–9.

32. Exome Aggregation Consortium, Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016 Aug;536(7616):285–91.
33. Pae C-U, Yoon S-J, Patkar A, Kim J-J, Jun T-Y, Lee C, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: A preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Sep;30(7):1326–9.
34. Elbozan Cumurcu B, Ozyurt H, Ates O, Gogcegoz Gul I, Demir S, Karlıdag R. Analysis of manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) and glutathione peroxidase (GSH-Px: Pro 197 Leu) gene polymorphisms in mood disorders. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013 May 20;13(2):109.
35. Woo YS, McIntyre RS, Kim J-B, Lee M-S, Kim J-M, Yim HW, et al. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord*. 2016 Oct;203:190–8.
36. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2017 Jun 13
37. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):373–87.
38. Ma L, Demin KA, Kolesnikova TO, Kharsko SL, Zhu X, Yuan X, et al. Animal inflammation-based models of depression and their application to drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2017 Oct 3;12(10):995–1009.
39. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett*. 2018 Jun;133651.
40. Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Sandvik L, Malt UF, Andreassen OA. Recovery from major depressive disorder episode after non-pharmacological treatment is associated with normalized cytokine levels. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jul;134(1):40–7.
41. Schmidt FM, Schröder T, Kirkby KC, Sander C, Suslow T, Holdt LM, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Res*. 2016 May;239:85–91.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Demographic, clinical characteristics and antidepressant treatment classes according to rs4880 genotype groups

	Ala	Val/Val	p
Patients (n)	361	123	
Age (years) (m (SEM))	46.6 (0.7)	42.0 (1.3)	<0.01*
Women (% (n))	67.6 (244)	71.5 (88)	0.41
High Educational level (% (n))	47.5 (171)	48.0 (59)	0.93
Recurrent MDD (% (n))	74.2 (267)	69.9 (86)	0.36
Previous antidepressant treatment (% (n))	76.4 (275)	71.5 (88)	0.28
Age of the MDD onset (years) (m (SEM))	35.9 (0.8)	33.0 (1.3)	0.06
HDRS-17 at baseline (m (SEM))	24.7 (0.2)	25.1 (0.5)	0.42
Current antidepressant treatment (% (n))			
TCA	5.8 (21)	8.1 (10)	
SSRI	40.2 (145)	46.3 (57)	0.22
SNRI	42.1 (152)	31.7 (39)	
Others	11.9 (43)	13.8 (17)	

TCA: Tricyclic antidepressant – SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor – MDD: Major Depressive Disorder – HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale 17-Items – n: numbers – *: p<0.05

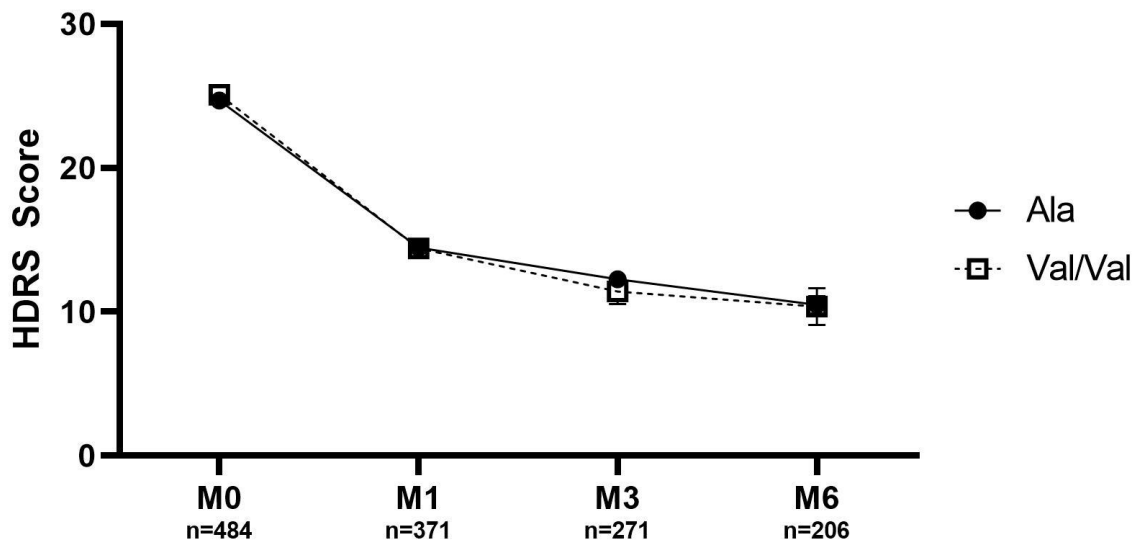


Figure 1. HDRS scores at baseline and after 1,3 and 6 months of antidepressant treatment according to the rs4880 genotype. HDRS scores (mean \pm SEM) were compared to genotype groups at baseline, and after 1 month (M1), 3 months (M3) and 6 months (M6) of AD treatment. Linear mixed effect models adjusted for age, sex and ethnicities were used to compare HDRS scores over time. *SOD2* rs4880 polymorphism was not statistically associated with HDRS score evolution in linear mixed effect models – HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

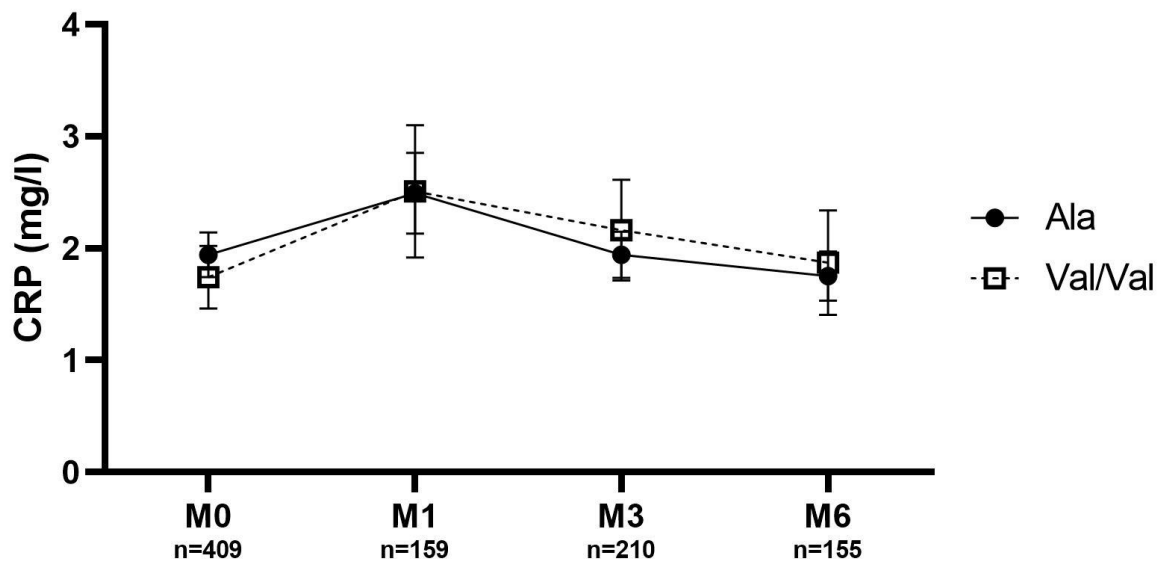


Figure 2. Plasma CRP levels at baseline and after 1,3 and 6 months of antidepressant treatment according to the rs4880 genotype. CRP values (mean±SEM) were compared to genotype groups at baseline, and at M1, M3 and M6. Linear mixed effect models adjusted for age, sex and ethnicities were used to compare CRP values over time. *SOD2* rs4880 polymorphism was not statistically associated with CRP value evolution in linear mixed effect models.

III.2. Les modifications plasmatiques de l'acétyl-L-carnitine et de la L-carnitine dans les épisodes dépressifs caractérisés : une étude cas-témoin avant et après traitement

Cette seconde partie est consacrée à l'étude de l'ALC plasmatique et de la L-carnitine plasmatique chez les patients présentant un EDC dans un contexte de TDC par rapport aux sujets sains, de leur caractère prédictif sur la réponse/rémission à un traitement antidépresseur ainsi que de l'évolution de ces paramètres durant un traitement antidépresseur de six mois. L'ALC et la L-carnitine sont ici utilisées comme proxy afin d'estimer la concentration de l'acétyl-CoA, qui n'était pas dosée dans notre analyse métabolomique (Figure 7). En effet, des données suggèrent une réduction de la capacité des mitochondries à produire de l'énergie dans la dépression, du fait d'une concentration diminuée d'acétyl-CoA.

III.2.1. Résultats principaux

Dans cette étude, 1353 individus ont été étudiés, dont 893 sujets sains et 460 patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC. Les paramètres socio-démographiques différaient entre les sujets sains et les patients déprimés pour l'âge, le genre et l'IMC. Ces paramètres furent donc utilisés comme variables d'ajustement dans les analyses multivariées. A l'inclusion, les patients déprimés présentaient des concentrations plasmatiques plus faibles d'ALC ($5,54 \pm 2,69$ vs. $6,68 \pm 2,29$; $p < 0,00001$) et plus élevées de L-carnitine ($38,8 \pm 9,5$ vs. $35,8 \pm 7,4$; $p < 0,00001$), comparés aux sujets sains, dans les analyses bivariées comme multivariées. De même, le ratio L-carnitine/ALC était augmenté chez les patients déprimés par rapport aux sujets sains ($8,00 \pm 2,93$ vs. $5,81 \pm 1,75$; $p < 0,00001$). Des corrélations positives avec la sévérité de l'EDC chez les patients déprimés (sur les échelles HDRS-17 et QIDS-SR) ont été identifiées pour la concentration plasmatique de L-carnitine ($\rho = 0,12$; $p = 0,0003$) et le ratio L-carnitine/ALC ($\rho = 0,28$; $p < 0,00001$). A l'inverse, une corrélation négative a été retrouvée entre la sévérité de l'EDC et la concentration plasmatique en ALC ($\rho = -0,19$; $p < 0,00001$). Les résultats demeurent significatifs à l'issue des analyses multivariées. Durant un traitement antidépresseur de six mois, une augmentation de la concentration plasmatique de l'ALC au cours du temps (Coefficient : 0,18; IC95 [0,12-0,24] ; $p < 0,00001$) ainsi qu'une diminution de la concentration de la L-carnitine (Coefficient : -0,58 ; [-0,75—0,41] ; $p < 0,00001$) et du ratio L-carnitine/ALC (Coefficient : -0,41 ; IC95[-0,47—0,34] ; $p < 0,00001$) sont observées chez les patients déprimés. Après six mois de traitement, une normalisation complète des paramètres est constatée, avec une absence de différences entre les patients déprimés et les sujets sains. Enfin, le ratio L-carnitine/ALC ratio à l'inclusion permet de prédire la réponse (OR=1,11 ; IC95 [1,01-1,23] ; $p = 0,03$) et la rémission (OR=1,14 ; IC95 [1,03-1,27] ; $p = 0,015$) des patients souffrant d'un EDC après trois mois de traitement. Les résultats sont synthétisés dans la Figure 7.

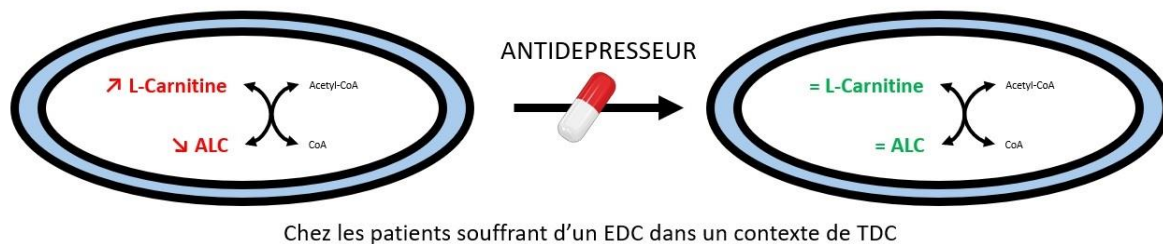


Figure 7. Synthèse des résultats sur l'ALC et la L-carnitine. ALC : Acétyl-L-Carnitine – CoA : Coenzyme A – EDC : Episode dépressif caractérisé – TDC : Trouble dépressif caractérisé.

III.2.2. Synthèse de la discussion

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude cas-témoins longitudinale étudiant les concentrations plasmatiques de la L-carnitine et de l'ALC chez des sujets sains et patients déprimés unipolaires à l'inclusion et durant un traitement antidépresseur de six mois. Les résultats sont concordants avec la littérature pour l'ALC à l'inclusion, mais sont plus controversés concernant la concentration de la L-carnitine. S'agissant de l'évolution au cours du temps, ces résultats sont les premiers à montrer une normalisation totale des différents paramètres étudiés chez les patients déprimés après un traitement antidépresseur. Les résultats évoquent une diminution de la concentration en acétyl-CoA chez les patients souffrant d'un EDC, révélée par l'augmentation de la concentration en L-carnitine et une diminution de la concentration en ALC, suggérant une dysfonction mitochondriale (Figure 7). Cette étude a des points forts méthodologiques. La taille de son effectif confère aux résultats un degré de confiance raisonnable et une généralisation de ceux-ci. De plus, le caractère naturaliste de l'étude permet de réduire le fossé entre la recherche et la pratique clinique. Des points faibles peuvent aussi être soulignés. En effet, les patients et les sujets présentent des caractéristiques socio-démographiques différentes. Par ailleurs, les données sur l'alimentation sont absentes dans les deux cohortes alors que celles-ci peuvent influencer sur les paramètres étudiés. Enfin, l'attrition est importante avec plus de la moitié des patients perdus de vue à six mois.

III.2.3. Publication

Les résultats sont présentés dans cette partie en anglais tel qu'ils ont été acceptés dans le journal *Psychological Medicine* (Cambridge University Press) (Ait Tayeb et al., 2021).

**Plasma acetyl-L-carnitine and L-carnitine in major depressive episodes:
a case-control study before and after treatment**

Authors:

Abd El Kader AIT TAYEB^{1,2,*}, Romain COLLE^{1,2}, Khalil EL-ASMAR^{1,3}, Kenneth CHAPPELL¹, Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN⁴, Denis J. DAVID⁵, Séverine TRABADO^{6,7}, Philippe CHANSON^{6,8}, Bruno FEVE⁹, Laurent BECQUEMONT^{1,10}, Céline VERSTUYFT^{1,7,†}, Emmanuelle CORRUBLE^{1,2,†}

Affiliations :

¹ CESP, MOODS Team, INSERM, Faculté de Médecine, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

² Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

³ Department of Epidemiology and Population Health, Faculty of Health Sciences, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

⁴ Service maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal, Centre de Biologie et Pathologie Est, Groupement Hospitalier Est (GHE), Hospices Civils de Lyon, Bron, France

⁵ CESP, MOODS Team, INSERM, Faculté de Pharmacie, Univ Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France

⁶ INSERM UMR-S U1185, Faculté de Médecine, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁷ Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁸ Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁹ Sorbonne Université-INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire ICAN, Service d'Endocrinologie, CRM PRISIS, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, F-75012, France

¹⁰ Centre de recherche clinique, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

† These 2 authors contributed equally to this work.

* Corresponding author:

Abd El Kader AIT TAYEB

Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de Bicêtre, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

E-mail address: abdelkader.aittayeb@aphp.fr – Telephone: +33.1.45.21.27.43

Word count: 4347

Financial support: This work was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) from the French Ministry of Health (AOM06022: PC and AOM09122: EC); and the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (P060219: EC).

ABSTRACT

Background: Major depressive disorder (MDD) is the main cause of disability worldwide, its outcome is poor, and its underlying mechanisms deserve a better understanding. Recently, peripheral acetyl-L-carnitine (ALC) has been shown to be lower in patients with major depressive episode (MDE) than in controls. L-carnitine is involved in mitochondrial function and ALC is its short-chain acetyl-ester. Our first aim was to compare the plasma levels of L-carnitine and ALC, and the L-carnitine/ALC ratio in patients with a current MDE and healthy controls (HC). Our second aim was to assess their changes after antidepressant treatment.

Methods: L-Carnitine and ALC levels and the carnitine/ALC ratio were measured in 460 patients with a MDE in a context of MDD and in 893 HC. Depressed patients were re-assessed after 3 and 6 months of antidepressant treatment for biology and clinical outcome.

Results: As compared to HC, depressed patients had lower ALC levels ($p < 0.00001$), higher L-carnitine levels ($p < 0.00001$), and higher L-carnitine/ALC ratios ($p < 0.00001$). ALC levels increased (Coefficient: 0.18; 95% CI [0.12-0.24]; $p < 0.00001$), and L-carnitine levels (Coefficient: -0.58; 95% CI [-0.75--0.41]; $p < 0.00001$), and L-carnitine/ALC ratios (Coefficient: -0.41; 95% CI [-0.47--0.34]; $p < 0.00001$), decreased after treatment. These parameters were completely restored after 6 months of antidepressant. Moreover, the baseline L-carnitine/ALC ratio predicted remission after 3 months of treatment (OR=1.14; 95% CI [1.03-1.27]; $p = 0.015$).

Conclusions: Our data suggest a decreased mitochondrial metabolism of L-carnitine into ALC during MDE. This decreased mitochondrial metabolism is restored after a 6-month antidepressant treatment. Moreover, the magnitude of mitochondrial dysfunction may predict remission after 3 months of antidepressant treatment. New strategies targeting mitochondria should be explored to improve treatments of MDD.

KEYWORDS: Major depressive disorder – Major depressive episodes – Antidepressants – Acetyl-L-carnitine – L-carnitine – Mitochondria – Biomarkers

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is the main cause of disability worldwide, affecting around 350 million individuals (WHO, 2017) with significant direct and indirect costs. Several drugs are available to manage MDD, from those acting primarily on monoaminergic pathways (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants (TCA)) (Girardi et al. 2009), to agomelatine targeting mainly melatonergic pathways (Pompili et al., 2013). However, despite several therapeutic alternatives, the outcome of MDD remains poor with low response and remission rates after antidepressant treatment (Trivedi et al., 2006). A better understanding of the

underlying pathophysiology of major depressive episodes (MDE) in a context of MDD could improve its treatment and prognosis, notably through the identification of biomarkers (Ozomaro et al., 2013).

Growing evidence suggests changes of mitochondrial metabolites among patients suffering from MDE (Pu et al., 2020; Sharma & Akundi, 2019). Indeed, mitochondria produce energy for cerebral cellular function (Jensen et al., 2020), the human brain being one of the organs with the greatest energy needs. A decreased brain energy production has been shown in depressed patients (Manji et al., 2012). Besides, symptoms of MDE, including loss of energy, tiredness, weakness, cognitive impairments, sleep disturbance, loss of appetite, are frequent in mitochondrial diseases (Gardner & Boles, 2011; Manji et al., 2012). In preclinical models, depression phenotype leads to reduce mitochondrial dioxygen consumption and acetyl-CoA concentration and induce mitochondrial structural damage (Gong et al., 2011; Rezin et al., 2009).

Among molecules involved in mitochondrial metabolism, acyl-carnitines are mainly involved in energy production (Jones et al., 2010). The two main forms of carnitines are free (non-esterified) L-carnitine and its short-chain acetyl ester, acetyl-L-carnitine (ALC). Recently, plasma ALC has been shown to be an interesting biomarker in MDE, since it was lower in MDE patients compared to healthy controls (HC) (Nasca et al., 2018). ALC is widely synthesized in the mitochondrial matrix. L-carnitine is synthesized partially in the mitochondria, while absorption from diet represents up to 75% of total body carnitines (Jones et al., 2010; Reuter & Evans, 2012). L-carnitine is mainly known as a shuttle of long-chain fatty acids, involved in β -oxidation, from the cytosol to the mitochondrial matrix (Jones et al., 2010; Pettegrew et al., 2000). ALC is an antioxidant molecule involved in epigenetics through the acetylation of histones and proteins (Jones et al., 2010; Post, 2018). Moreover, L-carnitine and ALC are involved in acetyl-CoA homeostasis. Indeed, ALC provides acetyl moiety to CoA in case of low concentration of acetyl-CoA and L-carnitine retrieves this moiety in case of high concentration whereas acetyl-CoA is paramount for the mitochondrial energy metabolism and ATP production (Supplemental Figure 1). Hence, the L-carnitine/ALC ratio could be a proxy of the acetyl-CoA availability in mitochondria.

Recent studies suggest L-carnitine and ALC involvements in MDE and its treatment (Ahmed et al., 2020; Nasca et al., 2018; Pu et al., 2020). In a rat model of depression, a reduced cerebral level of ALC has been shown in the hippocampus and in the prefrontal cortex (Nasca et al., 2013). Case-control studies and a meta-analysis showed that plasma ALC levels, but not necessarily L-carnitine levels may be decreased in depressed patients compared to healthy

controls (Nasca et al., 2018; Nie et al., 2021; Pu et al., 2020) and that plasma ALC levels may be negatively correlated with depression severity (Nasca et al., 2018). However, in depressed patients, the effects of antidepressant drugs on ALC levels remain controversial since studies shown a decrease after treatment with escitalopram or citalopram (Ahmed et al., 2020; MahmoudianDehkordi et al., 2021) but an increase in ALC levels after treatment with ketamine or esketamine (Moaddel et al., 2018; Rotroff et al., 2016).

Consequently, we raised the hypothesis that, in addition to plasma ALC decrease, patients with a current MDE could exhibit a higher plasma L-carnitine level and that those parameters could be restored after antidepressant treatment. Thus, our first aim was to investigate, prospectively, the peripheral levels of L-carnitine, ALC, and the L-carnitine/ALC ratio in patients with a current MDE. Our second aim was to assess their changes after antidepressant treatment.

PATIENTS AND METHODS

Patients with major depression

This study was conducted in the METADAP cohort (Corruble et al., 2015), a 6-month prospective, multicentre (6 French university hospitals), naturalistic, treatment open study, including patients suffering from a current MDE in a context of MDD (DSM-IV-TR criteria), and requiring a new antidepressant treatment. The antidepressant treatment had to be a monotherapy. The drug and its dose were left to the treating psychiatrist, using “real-world” treatment options, in which the clinician was free to prescribe any antidepressant drug approved by the European authorities and a dose of this antidepressant drug within the recommended therapeutic range. Written informed consent was obtained from all patients participating in this study, which was approved by the Ethics Committee and was registered by the French National Agency for Medicine and Health Products Safety (ANSM) and the Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00526383). The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Patients were included, from November 2009 to March 2013, based on the following criteria: aged 18-65 years, with a minimum score of 18 at the Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17) (Hamilton, 1960). Patients with treatment-resistant depression were not excluded. Moreover, patients with suicidal ideation or with a suicide attempt prior to the study were not excluded. Patients with psychotic symptoms were excluded. The other exclusion criteria in this study were patients with bipolar disorders, psychotic disorders, eating disorders,

current substance abuse or dependence, organic brain syndromes, severe unstable medical conditions or pregnancy. Patients receiving antipsychotics or mood stabilizers before inclusion and/or for at least 4 months during the last year were not included. From the 624 patients of the METADAP cohort, blood samples of the 164 patients of a single centre were not available for metabolic analyses. Thus, 460 patients were analyzed.

Patients were assessed at inclusion before treatment (M0), and three months (M3) and six months (M6) after the beginning of treatment, which are the recommended durations to assess remission, response and recovery after an antidepressant treatment according to the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Task Force (Rush et al., 2006). Clinical assessments were performed by the same senior psychiatrist for each visit. The HDRS-17 (Hamilton, 1960) was used to assess the depression severity, this scale being the gold-standard to assess symptom changes after antidepressant treatment (Carrozzino et al., 2020). There were no missing values at baseline, 8 at M3 and none at M6 for the HDRS-17 during all the follow-ups. Moreover, a self-questionnaire, the Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report (QIDS-SR) (Rush et al., 2003), a questionnaire of 16 items, was chosen to assess severity of MDE symptoms from the patient viewpoint. The QIDS-SR is validated and widely used to assess the response to an antidepressant treatment (Rush et al., 2006). For the QIDS-SR, there were 14 missing values at baseline, 13 at M3 and none at M6. Suicidal ideation was also assessed, high suicidal ideation being defined by a score of 3 or 4 on the HDRS-17 suicide item and a low ideation by a score of 0, 1 and 2 (Kellner et al., 2005).

Response and remission were defined according to the recommendations of the ACNP Task Force (Rush et al., 2006). Response was defined according to a HDRS total score decrease of at least 50% from baseline to follow-up. Remission was defined according to a HDRS total score less than or equal to 7.

282 patients dropped out from the study. The reasons were antidepressant drug changes for insufficient effectiveness or tolerance (n=103; 36.5%), lost to follow-up (n=152; 53.9%), the presence of an exclusion criterion during the follow-up as unstable medical condition, psychiatric disorder, substance abuse or pregnancy (n=13; 4.6%), use of unauthorized drugs as antipsychotics or mood-stabilizers during the follow-up (n=12; 4.3%), or the death of the patient (n=2; 0.7%). More specifically, 208 (45.2 %) depressed patients dropped out prematurely from the study before three months of treatment (of whom 58 due to antidepressant changes, 129 lost to follow-up, 10 for a new exclusion criterion, 9 for using unauthorized drugs and 2 deaths), and 74 patients (29.4%) between three and six months of treatment (of whom 45 were due to antidepressant changes, 23 were lost to follow-up, 3 for a new exclusion criterion and 3 for

using unauthorized drugs). The median time of follow-up was 3 months (min-max: 0-6 months). 132 patients (54.1%) were responders and 69 (28.3%) were remitters at 3 months. 119 patients (66.9%) were responders and 77 (43.3%) were remitters after 6 months of treatment. Depressed patients were treated with a SSRI (n=175, 38.0%), mainly escitalopram and citalopram, 177 (38.5%) were treated with a SNRI mainly venlafaxine, 38 (8.3%) were treated by TCA and 70 (15.2%) with another one (Table I).

Healthy controls

HC were those of the VARIETE cohort, a cross-sectional study of the general Caucasian population (Chanson et al., 2016; Trabado et al., 2017). Subjects were recruited through clinical research units in 10 French university hospitals between January 2011 and February 2012, in order to constitute a cohort of healthy participants. All participants gave written informed consent before entering the study. This study was approved by the French National Agency for Medicine and Health Products Safety (ANSM) and the Ethics Committee (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01831648). To be included in the study, adult subjects (aged 18 to 89 years) had to be healthy according to medical and psychiatric history, clinical examinations, and standard biological tests performed after an overnight fast. The exclusion criteria were any history of medical condition or psychiatric disorder, substance use, pregnancy or breast-feeding, and a history of blood transfusion or donation within the 3 months prior to inclusion. The VARIETE cohort included 895 subjects, but 2 blood samples were not available. Thus, 893 subjects were analyzed.

Plasma L-carnitine and ALC measures

EDTA blood samples were obtained from each subject in fasting standardized conditions for both depressed patients and HC. Blood samples were obtained between 8:00 and 10:00 a.m. after an overnight fast, before any drug intake as previously detailed (Trabado et al., 2017). For depressed patients and HC, EDTA samples were obtained at each time of the study (M0 +/- M3 and M6). EDTA blood samples were obtained from each subject and immediately centrifuged (10 minutes, 3000 RPM at 4°C), then plasma was aliquoted and immediately stored at -80°C in the same laboratory. One aliquot of 10 µL was analyzed with Biocrates AbsoluteIDQ p180 Kit (Biocrates Life Science AG, Austria) that quantified Plasma L-carnitine and ALC. The plasma samples were processed according to the manufacturer's procedure and analyzed on an API 4000 Q-TRAP mass spectrometer (AB Sciex, Darmstadt, Germany) coupled to an ACQUITY UPLC I Class system (Waters Corporation, Milford, MA, USA) equipped with an Agilent C₁₈ HPLC column as previously described (Loeb et al., 2020). There were no missing biological data in HC and in depressed patients at baseline, and respectively

14 and 5 missing data at M3 and M6 in depressed patients. To prevent potential storage and batch effects, the biological samples were assayed at the same time (mixing randomly both cohorts independently from the time of evaluation for depressed patients) in the same laboratory using the same techniques for depressed patients and HC.

Statistical analyses

The statistical analyses were performed using R 4.0.3 (The R Foundation – <https://www.r-project.org>). The normality of distributions of biological parameters was assessed according to Kolmogorov-Smirnov tests. Bivariate analyses were performed to compare depressed patients and HC for socio-demographical (χ^2 test for qualitative variables and Wilcoxon tests for quantitative variables). Bivariate analyses (Wilcoxon tests, Spearman's correlation tests and Kruskal-Wallis tests) and multivariate analyses adjusted for age, gender, and body mass index (BMI) were performed to compare plasma L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratio in depressed patients and HC. Equally, stratified analyses taking into account age, gender and BMI were performed for all biological parameters. Spearman's correlation tests were used to analyze associations between L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratio with MDE severity (according to HDRS scores). To assess plasma L-carnitine and ALC level changes and the L-carnitine/ALC ratio change after antidepressant treatment in depressed patients, multivariate analyses based on mixed-effect models for repeated measures adjusted for age, gender, BMI, HDRS, and antidepressant class were performed. Using mixed-effect models, we analyzed our data in a long format, therefore a patient with missing data on a specific visit/time-point will not result in a complete loss of information for that patient; and an average estimation could still be calculated based on the remaining non-missing data points (Mallinckrodt et al., 2003). In case of significance in mixed-effect models, multivariate linear and logistic regressions adjusted for age, gender, BMI, and antidepressant class were performed between each contiguous point and between depressed patients and HC. Covariables of the multivariate models were selected based on differences in bivariate analyses, with a significant threshold of 0.05. Then, mixed models for repeated measures for plasma L-carnitine and ALC levels and for the L-carnitine/ALC ratio were performed according to response/remission after 3 and 6 months of antidepressant treatment. All tests were two-tailed. The significance threshold retained for mixed model analyses for repeated measures was $p < 0.05$. Based on the 3 time points assessed and Bonferroni corrections, the significance threshold retained was $p < 0.0167$ in bivariate and multivariate analyses.

RESULTS

Socio-demographic and clinical characteristics

Socio-demographic and clinical characteristics of the 460 depressed patients and 893 HC are shown in Table I. Depressed patients and HC differed for age, gender, and BMI. Plasma L-carnitine and ALC levels and L-carnitine/ALC ratios were not normally distributed ($p < 0.01$ for the three tests). The associations of socio-demographic variables and ALC, L-carnitine levels and L-carnitine/ALC ratios (Table II) revealed significant associations with age, BMI and gender. However, in depressed patients, there were no associations between these three biological parameters at baseline and suicidal ideation, suicide attempts, or antidepressant drug treatments (Table II).

Depressed patients had lower ALC, higher L-carnitine levels and higher L-carnitine/ALC ratios at baseline

At baseline, depressed patients had significantly higher plasma L-carnitine levels, lower plasma ALC levels and higher L-carnitine/ALC ratios compared to HC, both in bivariate and multivariate analyses adjusted for age, gender, and BMI (Figure 1 and Table I). These differences remained significant in stratified analyses according to age, gender and BMI (Supplemental Table I).

L-carnitine and ALC levels and L-carnitine/ALC ratios were associated with the severity of MDE symptoms

In depressed patients at baseline, M3 and M6, there was a negative correlation between HDRS total scores and plasma ALC levels ($\rho = -0.19$; $p < 0.00001$) and there were positive correlations between HDRS total scores and plasma L-carnitine levels ($\rho = 0.12$; $p = 0.0003$), and L-carnitine/ALC ratios ($\rho = 0.28$; $p < 0.00001$) (Supplemental Figure 2). Accordingly, in multivariate analyses adjusted for age, gender, and BMI, associations remained consistent (respectively $p = 0.002$, $p < 0.00001$, $p < 0.00001$). Concordant correlations were identified between QIDS-SR total scores and studied parameters (Supplemental Figure 3).

L-carnitine and ALC levels of depressed patients were restored after antidepressant treatment

In mixed models for repeated measures adjusted for age, gender, BMI at baseline, HDRS at baseline, and antidepressant class (Table III), plasma L-carnitine levels and L-carnitine/ALC ratios significantly decreased over time after 3 and 6 months of antidepressant treatment in depressed patients. Accordingly, plasma L-carnitine levels and L-carnitine/ALC ratios were significantly lower from baseline after 3 months and 6 months of treatment (Figures 1A, 1C). Plasma ALC levels significantly increased over time after 3 and 6 months of antidepressant

treatment in depressed patients (Figure 1B) in a mixed model for repeated measures adjusted for age, gender, BMI, HDRS and antidepressant class (Table III). Accordingly, plasma ALC levels were significantly higher from baseline after 3 months and 6 months of treatment (Figure 1B).

Of note, after 6 months of antidepressant treatment, depressed patients did not differ from HC, neither for L-carnitine and ALC levels, nor for their ratio (bivariate and multivariate analyses). These results remained significant in stratified analyses according to age, gender and BMI (Supplemental Table I).

The L-carnitine and ALC levels and their ratio were not associated with the antidepressant drug treatment (Supplemental Table II).

A lower L-carnitine/ALC ratio at baseline could predict remission after 3 months of antidepressant treatment

In mixed models for repeated measures over time adjusted for age, sex, BMI, and antidepressant class, there was an interaction between time and remission at M3 (Coefficient: -0.16; 95%CI [-0.31 – -0.01]; $p=0.03$) and response at M3 for the L-carnitine/ALC ratio (Coefficient: -0.14; 95%CI [-0.28 – -0.00]; $p=0.05$). No interaction was evidenced for plasma L-carnitine and ALC levels (Supplemental Tables III, IV, V).

In line with evidenced interactions, compared to non-remitters, remitters after 3 months of antidepressant treatment had a higher L-carnitine/ALC ratio at baseline compared to non-remitters (respectively 8.75 (3.13) $\mu\text{mol/L}$ vs 7.71 (2.70) $\mu\text{mol/L}$; bivariate $p=0.01$) and logistic regression adjusted for age, gender, BMI and antidepressant class confirmed this result (Odds ratio (OR)=1.14; 95%CI [1.03-1.27]; $p=0.015$) (Figure 2A). Compared to non-responders, responders at M3 had a trend for a higher L-carnitine/ALC ratio at baseline (respectively 8.35 (3.02) $\mu\text{mol/L}$ vs 7.60 (2.62) $\mu\text{mol/L}$; bivariate $p=0.04$) and logistic regression adjusted for age, gender, BMI and AD class confirmed this trend (OR=1.11; 95%CI [1.01-1.23]; $p=0.03$) (Figure 2B) (Supplemental Table V).

DISCUSSION

In this study, depressed patients at baseline had lower plasma ALC levels, higher L-carnitine levels, and a higher L-carnitine/ALC ratio than HC. These biological changes were restored after 6 months of antidepressant treatment. Moreover, the baseline L-carnitine/ALC ratio predicted remission after 3 months of antidepressant treatment.

The lower plasma ALC level of depressed patients at baseline is coherent with available data (Nasca et al., 2018; Nie et al., 2021; Pu et al., 2020). Interestingly, our present data show that plasma L-carnitine levels were significantly higher in depressed patients at baseline

whereas previous studies did not show any statistical difference (Nasca et al., 2018; Pu et al., 2020) or a significant decreased of plasma L-carnitine levels, which could describe in this case a lack of intake of carnitines (Nie et al., 2021). Indeed, the largest available meta-analysis exploring plasma L-carnitine and ALC levels, which showed a decreased plasma ALC level and no difference for plasma L-carnitine levels, included 138 depressed patients and 109 healthy subjects (Pu et al., 2020) leading to a possible lack of power. There were no previous data exploring the L-carnitine/ALC ratio between depressed patients and healthy subjects.

Moreover, we also showed for the first time that plasma ALC and L-carnitine levels and the L-carnitine/ALC ratio are restored after antidepressant treatment in MDE patients until a complete normalization of these biological parameters with no difference between depressed patients after 6-month of antidepressant treatment and HC. In line with these results, two studies in depressed patients (n=29 and n=53) treated with ketamine or esketamine showed an acute decrease of ALC levels in the following days after treatment (Moaddel et al., 2018; Rotroff et al., 2016) but there were no data over months. However, this observation is controversial as compared to recent studies. Indeed, these studies showed acyl-carnitine metabolomic profiles in depressed patients before and after treatment with escitalopram or citalopram and, reported opposite results with a decrease of plasma ALC levels after 8 weeks of antidepressant treatment (Ahmed et al., 2020; MahmoudianDehkordi et al., 2021). Nevertheless, sample sizes did not exceed 136 depressed patients and there were no control group in both. Moreover, in these studies, patients had higher BMI, which could affect levels of carnitines since they are known to be associated with diet and weight (Mihalik et al., 2010). Furthermore, changes in diet may explain controversial results. And a limit of our study and previous ones is that data about diet are not available. In addition, unlike other cohorts that explore for each only one type of treatment, we performed a naturalistic cohort where every approved antidepressant drug could be used. To the best of our knowledge, there was no previous published data exploring the L-carnitine/ALC ratio during the follow-up of depressed patients.

Then, the baseline L-carnitine/ALC ratio predicted remission after 3 months of antidepressant treatment. So far, there are currently no data in the literature describing this association. In addition, as previously described (Nasca et al., 2018), we showed a negative correlation between the severity of MDE and plasma ALC levels and we showed positive correlation between the severity of MDE and plasma L-carnitine levels and L-carnitine/ALC ratio. Moreover, we show positive correlations between age and BMI and L-carnitine and ALC levels, which were previously described (Mihalik et al., 2010). As well, we show that men have higher L-carnitine and ALC levels, which is consistent with current data (Chiu et al., 1999).

Our data suggest a mitochondrial involvement in MDE and its treatment response. L-carnitine and ALC could contribute to symptoms and outcomes after antidepressant treatment of MDE through pleiotropic mechanisms.

ALC is synthesized in the mitochondria from multiple organs including brain, by carnitine acetyltransferase from L-carnitine and acetyl-Coenzyme A (acetyl-CoA) which is a reversible reaction. Indeed, L-carnitine is also a buffer of acetyl-CoA and ALC could provide acetyl moieties to CoA in case of low concentration of acetyl-CoA (Jones et al., 2010; Pettegrew et al., 2000; Reuter & Evans, 2012). In preclinical studies, different rodent models of depression lead to a reduced level of acetyl-CoA (Xie et al., 2020), a compound that is critical in the citric acid cycle and the production of ATP in the mitochondria (Supplemental Figure 1). The higher L-carnitine level and lower ALC level could be related to the low acetyl-CoA concentration in depressed patients and could suggest a mitochondrial dysfunction in MDE. In line with these results, we propose that the plasma L-carnitine/ALC ratio could be used in depressed patients as a proxy of mitochondrial dysfunction rather than the individual values which are more influenced by diet. Accordingly, the present study suggests that the clinical response after antidepressant treatment is associated with an endophenotype of MDE characterized by mitochondrial impairment at baseline revealed by an altered L-carnitine/ALC ratio.

ALC, which can easily cross the blood-brain barrier, has a rapid-acting antidepressant-like effect in rodent depression-like phenotypes (Bigio et al., 2016; Lau et al., 2017; Pulvirenti et al., 1990; Wang et al., 2015). Several preclinical studies suggest that ALC can treat and prevent depressive symptoms (Bigio et al., 2016; Lau et al., 2017; Nasca et al., 2013; Pulvirenti et al., 1990; Tolu et al., 2002; Wang et al., 2015). Indeed, in various animal models of depression, such as chronic mild stress, ALC treatment reverses symptoms in mice and rats (Bigio et al., 2016; Pulvirenti et al., 1990; Wang et al., 2015). In rats, ALC treatment can protect animals of depressive-like symptoms after stress exposure (Cherix et al., 2020; Lau et al., 2017; Tolu et al., 2002). Lastly, in elderly depressed patients, an increase of high-energy phosphate metabolism and a normalization of phosphomonoester metabolism in the prefrontal cortex, which reflect an improvement of energy production, are found after a treatment with ALC (Pettegrew et al., 2002). Interestingly, in clinical studies, ALC has been described as a treatment for dysthymia (Bersani et al., 2013), depressive symptoms (Veronese et al., 2018), fibromyalgia (Rossini et al., 2007) and chronic fatigue (Ledinek et al., 2013). Therefore, in line with previous studies and our data, ALC could be investigated as a treatment for MDE, at least as an add-on treatment.

This study has several limitations. The main limitation was that unlike the cohort of depressed patients with a longitudinal follow-up, the cohort of HC was assessed only once. And there were differences between depressed patients and HCs with respect to socio-demographic characteristics, but we provided multivariate models and stratified analyses that confirmed these differences in several subgroups according to age, gender and BMI. Moreover, the data about nutritional status and food intake are limited, although it is known that acute changes in diet could modify carnitine concentrations and further metabolomic studies should assess diet in depressed patients (Jones et al., 2010; Reuter & Evans, 2012). Nevertheless, the increased L-carnitine level suggests that there is no deficiency in dietary intake and suggests that the relationship between both L-carnitine and ALC and depression may be independent from diet (Nasca et al., 2018). Furthermore, during chronic diet changes, as can occur in MDE, data show that there is no major impact of nutrition on acyl-carnitine concentration (Reuter & Evans, 2012). Moreover, we were not able to assess the role of season on these results. This point should be assessed in further studies. In addition, various antidepressant classes were prescribed in this cohort, but this allows naturalistic “real-life” conditions. Lastly, the attrition rate in depressed patients was high, limiting the power of the study. However, it was close to those of other similar cohorts, such as the STAR*D cohort (Trivedi et al., 2006).

This study has also several strengths. To the best of our knowledge, it provides the largest longitudinal case-control study that assessed in depressed patients compared to HC, peripheral L-carnitine and ALC levels at baseline and after 6 months of antidepressant treatment and their associations with response and remission in depressed patients. The sample size of 460 MDE patients and 893 HC confers a reasonable degree of confidence and generalizability to the results. It is also a naturalistic study of “real-life” patients, that reduces the gap between research and practice. Additionally, it offers the first extensive quantification of the plasma L-carnitine and ALC levels assessed in a central laboratory with controlled sampling and pre-analytical procedures.

CONCLUSIONS

To conclude, this study, which is based on the largest cohort of depressed patients and healthy subjects assessing peripheral ALC and L-carnitine, provides new insights into the biological peripheral signature of MDE. MDE are associated with lower plasma ALC levels and higher L-carnitine levels with a normalization after treatment, suggesting these parameters as biomarkers of MDE. Hence, mitochondrial dysfunctions and energy unavailability may be associated with MDE, and these dysfunctions may be normalized after antidepressant treatment. The mechanisms underlying these changes should be further investigated before considering

the L-carnitine/ALC pathway as a target for new antidepressant therapeutics strategies.

FUNDING STATEMENT

This work was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) from the French Ministry of Health (AOM06022: PC and AOM09122: EC); and the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (P060219: EC).

ACKNOWLEDGMENTS

Centre de Ressources Biologiques Paris-Saclay (CRB PARIS SACLAY) for the METADAP biobank's storage (BRIF Number: BB-0033-00089).

CONFLICT OF INTEREST

Abd El Kader AIT TAYEB, Romain COLLE, Khalil EL-ASMAR, Kenneth CHAPPEL, Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN, Séverine TRABADO, Phillippe CHANSON, Bruno FEVE, Laurent BECQUEMONT, Céline VERSTUYFT, and Emmanuelle CORRUBLE had no conflict of interest to disclose.

Denis J. DAVID serves as a consultant for Lundbeck Inc, received compensation from Lundbeck and named on non-provisional patent applications for the prophylactic use of RS67333 against stress-related psychiatric disorders.

REFERENCES

- Ahmed, A. T., MahmoudianDehkordi, S., Bhattacharyya, S., Arnold, M., Liu, D., Neavin, D., ... Kaddurah-Daouk, R. (2020). Acylcarnitine metabolomic profiles inform clinically-defined major depressive phenotypes. *Journal of Affective Disorders*, 264, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.122>
- Bersani, G., Meco, G., Denaro, A., Liberati, D., Colletti, C., Nicolai, R., ... Koverech, A. (2013). l-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: A double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1219–1225. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.013>
- Bigio, B., Mathé, A. A., Sousa, V. C., Zelli, D., Svenningsson, P., McEwen, B. S., & Nasca, C. (2016). Epigenetics and energetics in ventral hippocampus mediate rapid antidepressant action: Implications for treatment resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), 7906–7911. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603111113>
- Carrozzino, D., Patierno, C., Fava, G. A., & Guidi, J. (2020). The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(3), 133–150. <https://doi.org/10.1159/000506879>
- Chanson, P., Arnoux, A., Mavromati, M., Brailly-Tabard, S., Massart, C., Young, J., ... for the VARIETE Investigators. (2016). Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(9), 3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>

- Cherix, A., Larrieu, T., Grosse, J., Rodrigues, J., McEwen, B., Nasca, C., ... Sandi, C. (2020). Metabolic signature in nucleus accumbens for anti-depressant-like effects of acetyl-L-carnitine. *ELife*, 9, e50631. <https://doi.org/10.7554/eLife.50631>
- Chiu, K.M., Schmidt, M.J., Havighurst, T.C., Shug, A.L., Daynes, R.A., Keller, E.T. & Gravenstein, S. (1999). Correlation of serum L-carnitine and dehydro-epiandrosterone sulphate levels with age and sex in healthy adults. *Age and Ageing*, 28(2), 211–216. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.211>
- Corruble, E., El Asmar, K., Trabado, S., Verstuyft, C., Falissard, B., Colle, R., ... Becquemont, L. (2015). Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: Results of the METADAP cohort. *World Psychiatry*, 14(3), 366–367. <https://doi.org/10.1002/wps.20260>
- Gardner, A., & Boles, R. G. (2011). Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 730–743. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.030>
- Girardi, P., Pompili, M., Innamorati, M., Mancini, M., Serafini, G., Mazarini, L., ... Baldessarini, R. J. (2009). Duloxetine in acute major depression: Review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24(3), 177–190. <https://doi.org/10.1002/hup.1005>
- Gong, Y., Chai, Y., Ding, J.-H., Sun, X.-L., & Hu, G. (2011). Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neuroscience Letters*, 488(1), 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.006>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8767. <https://doi.org/10.3390/ijms21228767>
- Jones, L. L., McDonald, D. A., & Borum, P. R. (2010). Acylcarnitines: Role in brain. *Progress in Lipid Research*, 49(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.08.004>
- Kellner, C. H., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M., Rummans, T., ... Malur, C. (2005). Relief of Expressed Suicidal Intent by ECT: A Consortium for Research in ECT Study. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 977–982. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.977>
- Lau, T., Bigio, B., Zelli, D., McEwen, B. S., & Nasca, C. (2017). Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 227–234. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.68>
- Ledinek, A. H., Sajko, M. C., & Rot, U. (2013). Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis – result of a pilot randomized, blind study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115, S86–S89. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.029>
- Loeb, E., El Asmar, K., Trabado, S., Gressier, F., Colle, R., Rigal, A., ... Corruble, E. (2020). Nitric Oxide Synthase activity in major depressive episodes before and after

- antidepressant treatment: Results of a large case-control treatment study. *Psychological Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001749>
- MahmoudianDehkordi, S., Ahmed, A. T., Bhattacharyya, S., Han, X., Baillie, R. A., Arnold, M., ... Kaddurah-Daouk, R., The Mood Disorders Precision Medicine Consortium (MDPMC) (2021). Alterations in acylcarnitines, amines, and lipids inform about the mechanism of action of citalopram/escitalopram in major depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 153. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01097-6>
- Mallinckrodt, C. H., Sanger, T. M., Dubé, S., DeBrot, D. J., Molenberghs, G., Carroll, R. J., ... Tollefson, G. D. (2003). Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. *Biological Psychiatry*, 53(8), 754–760. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01867-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01867-X)
- Manji, H., Kato, T., Di Prospero, N. A., Ness, S., Beal, M. F., Krams, M., & Chen, G. (2012). Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(5), 293–307. <https://doi.org/10.1038/nrn3229>
- Mihalik, S. J., Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., Chace, D. H., Vockley, J., Toledo, F. G. S., & DeLany, J. P. (2010). Increased Levels of Plasma Acylcarnitines in Obesity and Type 2 Diabetes and Identification of a Marker of Glucolipototoxicity. *Obesity*, 18(9), 1695–1700. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.510>
- Moaddel, R., Shardell, M., Khadeer, M., Lovett, J., Kadriu, B., Ravichandran, S., ... Zarate, C. A. (2018). Plasma metabolomic profiling of a ketamine and placebo crossover trial of major depressive disorder and healthy control subjects. *Psychopharmacology*, 235(10), 3017–3030. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4992-7>
- Nasca, C., Bigio, B., Lee, F. S., Young, S. P., Kautz, M. M., Albright, A., ... Rasgon, N. (2018). Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(34), 8627–8632. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801609115>
- Nasca, C., Xenos, D., Barone, Y., Caruso, A., Scaccianoce, S., Matrisciano, F., ... Nicoletti, F. (2013). L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(12), 4804–4809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216100110>
- Nie, L., Liang, J., Shan, F., Xu, Y., Yan, C., Zhou, X., Cheng, Z., & Xia, Q. (2021). A UPLC–MS/MS method for determination of endogenous L -carnitine and acetyl- L -carnitine in serum of patients with depression. *Biomedical Chromatography*, 35(3). <https://doi.org/10.1002/bmc.4991>
- Ozomaro, U., Wahlestedt, C., & Nemeroff, C. B. (2013). Personalized medicine in psychiatry: Problems and promises. *BMC Medicine*, 11(1), 132. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-132>
- Pettegrew, J. W., Levine, J., Gershon, S., Stanley, J. A., Servan-Schreiber, D., Panchalingam, K., & McClure, R. J. (2002). 31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: Preliminary results. *Bipolar Disorders*, 4(1), 61–66. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01180.x>
- Pettegrew, J. W., Levine, J., & McClure, R. J. (2000). Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: Relevance for its mode of action in Alzheimer’s disease and geriatric depression. *Molecular Psychiatry*, 5(6), 616–632. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000805>

- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Venturini, P., Fusar-Poli, P., Sher, L., ... Girardi, P. (2013). Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: A critical review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *14*(6), 412–431. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.765593>
- Post, R. M. (2018). Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(34), 8475–8477. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811389115>
- Pu, J., Liu, Y., Zhang, H., Tian, L., Gui, S., Yu, Y., ... Xie, P. (2020). An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0645-4>
- Pulvirenti, G., Valerio, C., Spadaro, F., D'Agata, V., Freni, V., Nardo, L., & Drago, F. (1990). Acetylcarnitine reduces the immobility of rats in a despair test (constrained swim). *Behavioral and Neural Biology*, *54*(2), 110–114. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(90\)91296-N](https://doi.org/10.1016/0163-1047(90)91296-N)
- Reuter, S. E., & Evans, A. M. (2012). Carnitine and Acylcarnitines. *Clin Pharmacokinetics*, *51*(9), 553–572. <https://doi.org/10.1007/BF03261931>
- Rezin, G. T., Amboni, G., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Streck, E. L. (2009). Mitochondrial Dysfunction and Psychiatric Disorders. *Neurochemical Research*, *34*(6), 1021–1029. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9865-8>
- Rossini, M., Munno, O. D., Valentini, G., Bianchi, G., Biasi, G., Cacace, E., ... Adami, S. (2007). Double-blind, multicenter trial comparing acetyl L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*, *25*(2), 182–188.
- Rotroff, D. M., Corum, D. G., Motsinger-Reif, A., Fiehn, O., Bottrel, N., Drevets, W. C., ... Kaddurah-Daouk, R. (2016). Metabolomic signatures of drug response phenotypes for ketamine and esketamine in subjects with refractory major depressive disorder: New mechanistic insights for rapid acting antidepressants. *Translational Psychiatry*, *6*(9), e894–e894. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.145>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., ... Keller, M. B. (2003). The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, *54*(5), 573–583. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01866-8)
- Rush, A. J., Kraemer, H. C., Sackeim, H. A., Fava, M., Trivedi, M. H., Frank, E., ... Schatzberg, A. F. (2006). Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*(9), 1841–1853. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301131>
- Sharma, S., & Akundi, R. S. (2019). Mitochondria: A Connecting Link in the Major Depressive Disorder Jigsaw. *Current Neuropharmacology*, *17*(6), 550–562. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180302120322>
- Tolu, P., Masi F., Leggio B., Scheggi S., Tagliamonte, A., Graziella De Montis M. & Gambarana C. (2002). Effects of Long-term Acetyl-L-carnitine Administration in Rats: I. Increased Dopamine Output in Mesocorticolimbic Areas and Protection toward Acute Stress Exposure. *Neuropsychopharmacology*, *27*(3), 410–420. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00306-8)

- Trabado, S., Al-Salameh, A., Croixmarie, V., Masson, P., Corruble, E., Fève, B., ... Chanson, P. (2017). The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. *PLOS ONE*, *12*(3), e0173615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173615>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... STAR*D Study Team. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, *163*(1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Veronese, N., Stubbs, B., Solmi, M., Ajnakina, O., Carvalho, A. F., & Maggi, S. (2018). Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, *80*(2), 154–159. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000537>
- Wang, W., Lu, Y., Xue, Z., Li, C., Wang, C., Zhao, X., ... Zhou, W. (2015). Rapid-acting antidepressant-like effects of acetyl-l-carnitine mediated by PI3K/AKT/BDNF/VGF signaling pathway in mice. *Neuroscience*, *285*, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.025>
- WHO. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. *World Health Organization*.
- Xie, X., Shen, Q., Yu, C., Xiao, Q., Zhou, J., Xiong, Z., ... Fu, Z. (2020). Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *200*, 105607. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105607>

TABLES AND FIGURES

	Healthy controls	Depressed patients	p
Subject characteristics			
Number of subjects (n)	893	460	
Age (years) (m(SD))	39.8 (18.6)	46.0 (13.0)	<0.00001
Women (n(%))	436 (48.8)	315 (68.6)	<0.00001
BMI (kg/m ²) (m(SD))	23.1 (2.4)	24.1 (5.0)	<0.00001
Biological characteristics			
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	35.8 (7.4)	38.8 (9.5)	<0.00001
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.68 (2.29)	5.54 (2.69)	<0.00001
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.81 (1.75)	8.00 (2.93)	<0.00001
MDD characteristics			
MDD onset (years) (m(SD))	-	35.4 (14.4)	
Recurrent MDD (n(%))	-	362 (74.0)	
HDRS-17 at baseline (m(SD))	-	24.0 (4.5)	
Suicidal ideation (n(%))	-	230 (50.0)	
Suicide attempt (n(%))	-	100 (21.7)	
MDD treatment (n(%))			
SSRI	-	175 (38.0)	
SNRI	-	177 (38.5)	
TCA	-	38 (8.3)	
Others	-	70 (15.2)	

Table I. Sociodemographic and clinical characteristics and plasma L-carnitine and ALC levels in healthy controls and depressed patients at baseline. Wilcoxon tests were performed to compare healthy controls and depressed patients for clinical characteristics (age, gender and BMI) – Linear regressions adjusted for age, gender and BMI were performed to compare healthy controls and depressed patients for biological characteristics (L-carnitine, ALC, and L-carnitine/ALC ratio) – ALC: Acetyl-L-carnitine – BMI: Body mass index – MDD: Major depressive disorder – HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale 17-Items – n: number of subjects – m: mean – SD: Standard deviation – SSRI: Selective Serotonin Reuptake inhibitors – SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors – TCA: Tricyclic antidepressants – Others: Other classes of antidepressants – **Bold P-value:** Significance after Bonferroni corrections (P<0.0167)

	L-carnitine (µmol/L)		ALC (µmol/L)		L-carnitine/ALC ratio	
	Values	p	Values	p	Values	p
Healthy controls (n=893)						
Age (Years)	rho= 0.17	<0.0001	rho= 0.16	<0.0001	rho= -0.05	0.15
BMI (kg/m ²)	rho= 0.24	<0.0001	rho= 0.04	0.23	rho= 0.12	0.0006
Gender (m(SD))						
Male (n=457)	38.0 (6.5)	<0.0001	6.73 (2.27)	0.42	6.13 (1.77)	<0.0001
Female (n=436)	33.4 (7.5)		6.61 (2.30)		5.48 (1.67)	
Depressed patients at baseline (n=460)						
Age (Years)	rho= 0.25	<0.0001	rho= 0.20	<0.0001	rho= -0.09	0.06
BMI (kg/m ²)	rho= 0.16	0.0006	rho= 0.23	<0.0001	rho= -0.14	0.002
Gender (m(SD))						
Male (n=145)	42.1 (8.4)	<0.0001	5.52 (2.28)	0.36	8.55 (2.88)	0.01
Female (n=315)	37.2 (9.7)		5.55 (2.86)		7.75 (2.92)	
Suicide attempt (m(SD))						
Yes (n=100)	38.2 (9.1)	0.45	5.24 (2.14)	0.35	7.92 (2.85)	0.57
No (n= 360)	38.9 (9.7)		5.63 (2.82)		8.27 (3.18)	
Suicidal ideation (m(SD))						
Low ideation (n=230)	39.4 (10.2)	0.32	5.75 (2.83)	0.05	7.72 (2.61)	0.11
High ideation (n=230)	38.2 (8.9)		5.34 (2.53)		8.28 (3.19)	
Antidepressant classes (m(SD))						
SSRI (n=175)	38.1 (8.6)	0.44	5.49 (2.56)	0.60	8.03 (3.09)	0.46
SNRI (n=177)	39.0 (10.7)		5.70 (2.96)		7.77 (2.69)	
TCA (n=38)	39.0 (8.5)		5.45 (2.14)		8.72 (3.19)	
Others (n=70)	39.8 (9.1)		5.21 (2.87)		8.11 (2.93)	

Table II. Association between plasma L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratio and sociodemographic characteristics of depressed patients at baseline and healthy controls. Spearman's correlation tests, Wilcoxon tests and Kruskal-Wallis tests were performed – ALC: Acetyl-L-carnitine – BMI: Body mass index – n: number of patients – m: mean – SD: Standard deviation – SSRI: Selective Serotonin Reuptake inhibitors – SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors – TCA: Tricyclic antidepressants – Others: Other antidepressants – **Bold P-value:** Significance after Bonferroni corrections (P<0.0167)

	Coefficient	95%CI	p
L-carnitine (µmol/L) (n=460)			
Time (Months)	-0.58	[-0.75 – -0.41]	<0.0001
Age (Years)	0.17	[0.11 – 0.23]	<0.0001
Gender (Male vs Female)	5.15	[3.50 – 6.79]	<0.0001
BMI at baseline (kg/m ²)	0.21	[0.08 – 0.38]	0.01
HDRS-17 at baseline	-0.05	[-0.22 – 0.12]	0.60
ALC (µmol/L) (n=460)			
Time (Months)	0.18	[0.12 – 0.24]	<0.0001
Age (Years)	0.03	[0.02 – 0.05]	<0.0001
Gender (Male vs Female)	0.06	[-0.35 – 0.48]	0.77
BMI at baseline (kg/m ²)	0.06	[0.02 – 0.10]	0.005
HDRS-17 at baseline	-0.03	[-0.08 – 0.01]	0.14
L-carnitine/ALC ratio (n=460)			
Time (Months)	-0.41	[-0.47 – -0.34]	<0.0001
Age (Years)	-0.01	[-0.02 – 0.01]	0.46
Gender (Male vs Female)	0.78	[0.38 – 1.18]	0.0001
BMI at baseline (kg/m ²)	-0.06	[-0.10 – -0.02]	0.002
HDRS-17 at baseline	0.02	[-0.02 – 0.06]	0.36

Table III. Mixed model analyses for repeated measures for L-carnitine, ALC and the L-carnitine/ALC ratio in depressed patients over time. Mixed model analyses were adjusted for age, gender, BMI at baseline, HDRS at baseline, and antidepressant class – HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale 17 Items – n: number of patients – BMI: Body mass index – **Bold P-value:** P<0.05

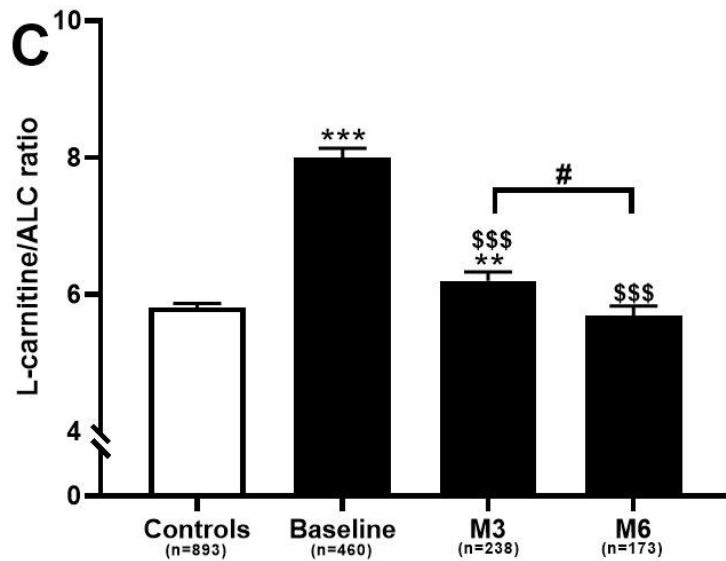
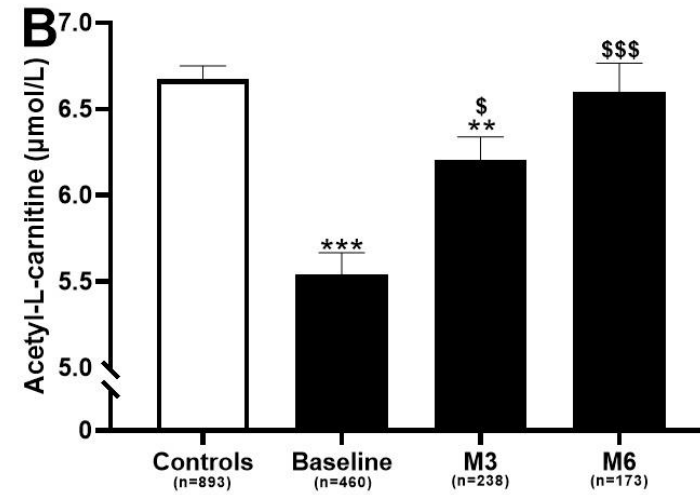
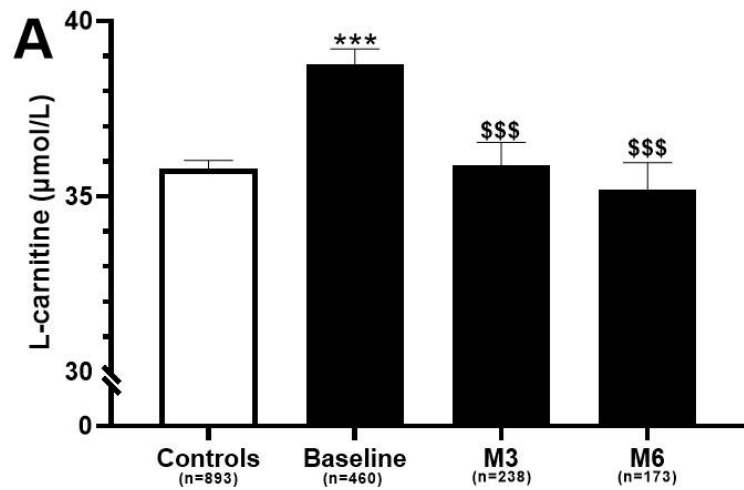


Figure 1. Plasma L-carnitine and ALC levels and the ratio L-carnitine/ALC in healthy controls and in depressed patients over time. (A): Plasma L-carnitine levels (m(SEM)) in healthy controls and in depressed patients over time. **(B):** Plasma ALC levels (m(SEM)) in healthy controls and in depressed patients over time. **(C):** Ratios of L-carnitine/ALC (m(SEM)) in healthy controls and in depressed patients over time – Multivariate tests by logistic regressions adjusted for age, sex, body mass index and antidepressant class were performed between healthy controls and depressed patients and between each time points – M3: at 3 month – M6: at 6 month – ALC: Acetyl-L-carnitine – **: p<0.001, ***: p<0.0001 compared to healthy controls - \$: p<0.0167, \$\$\$: p<0.0001 compared to depressed patients at baseline – #: p<0.0167.

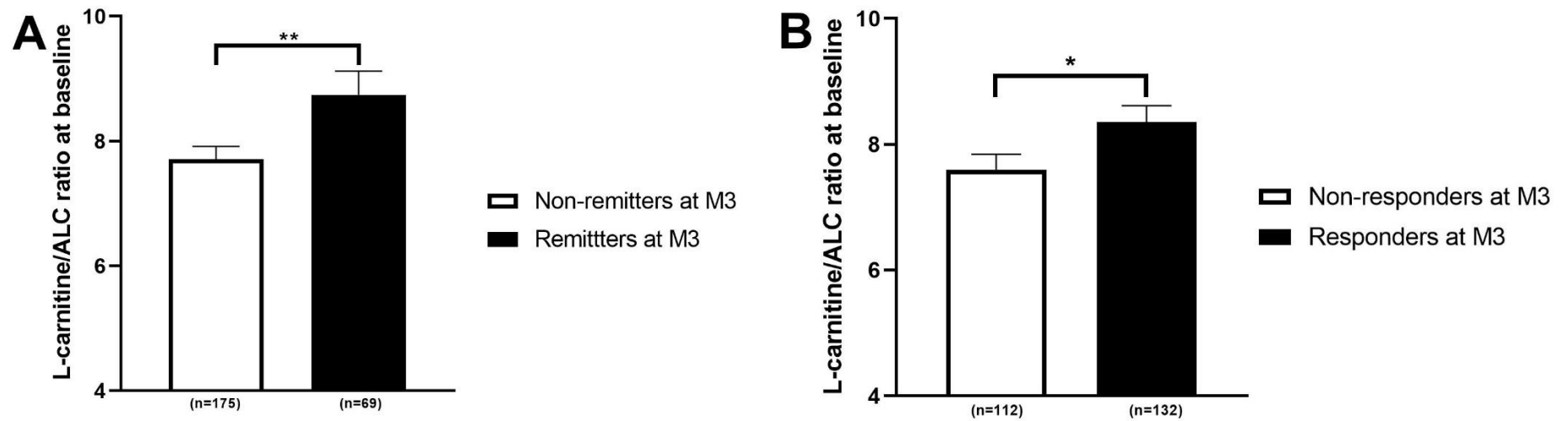
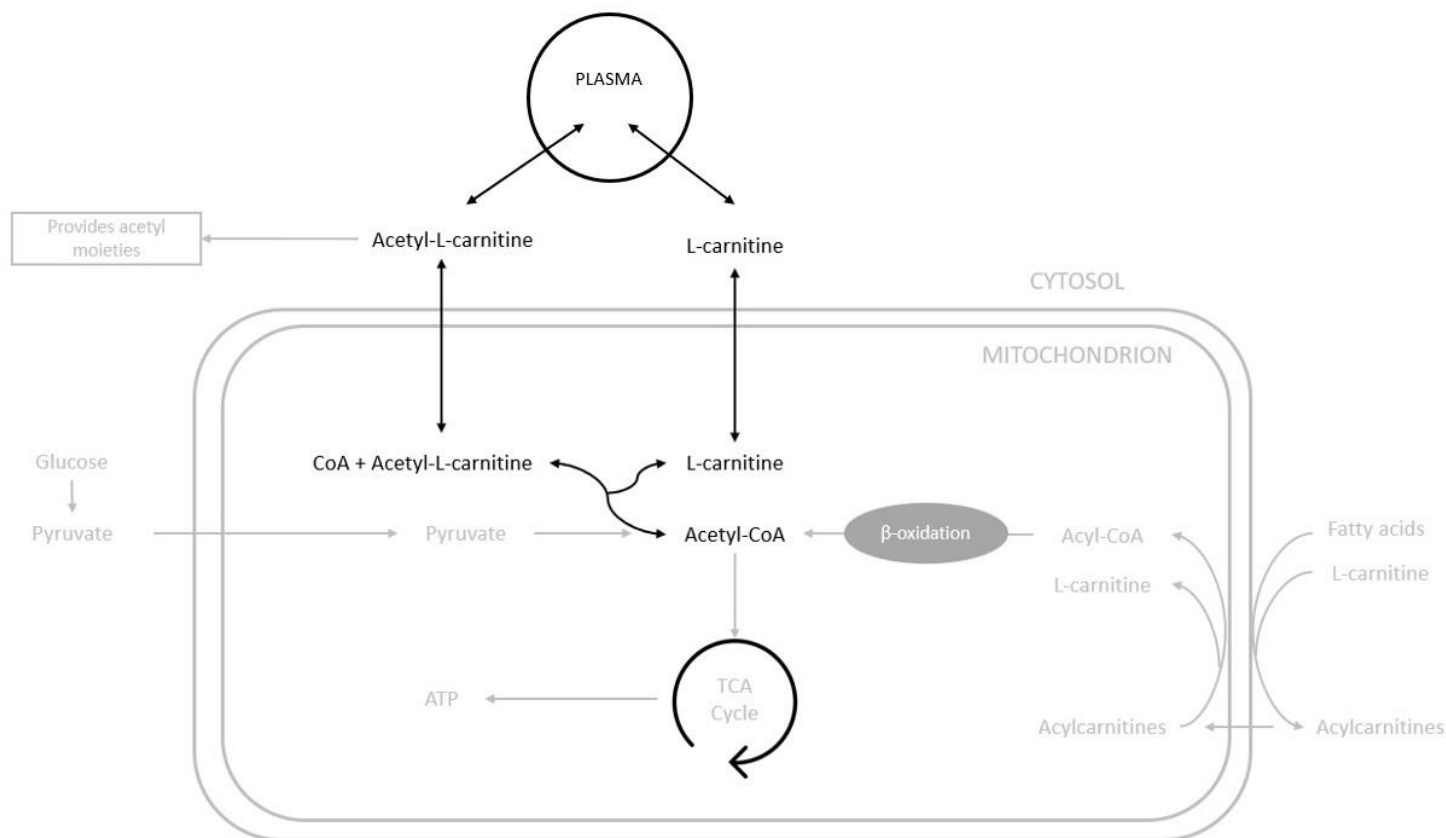
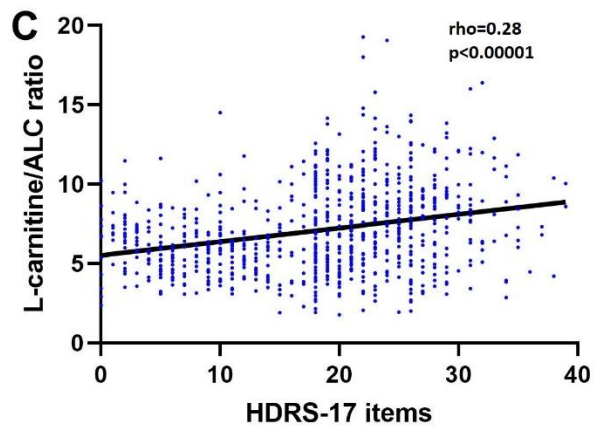
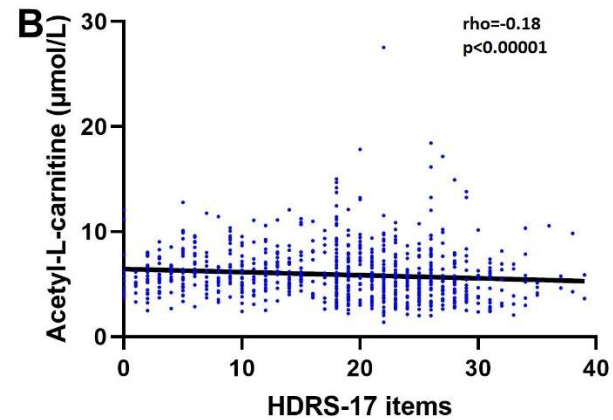
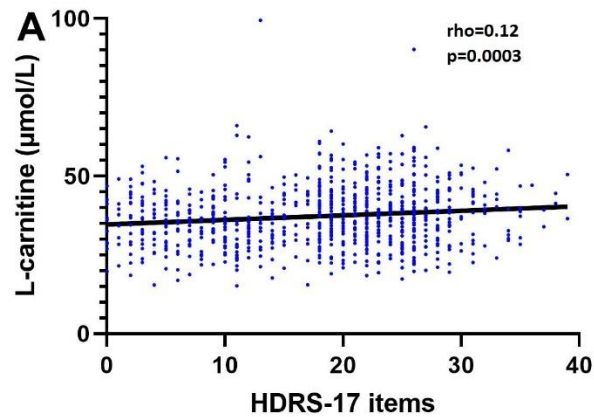


Figure 2. The L-carnitine/ALC ratio at baseline predicts clinical outcomes after 3 months of antidepressant treatment. (A): The L-carnitine/ALC ratio (m(SEM)) in remitters and non-remitters at M3. **(B):** The L-carnitine/ALC ratio (m(SEM)) in responders and non-responders at M3 – Multivariate tests by logistic regressions adjusted for age, sex, body mass index and antidepressant class were performed according to clinical response – M3: at 3 month – ALC: Acetyl-L-Carnitine – **: $p < 0.0167$ – *: $p < 0.05$.

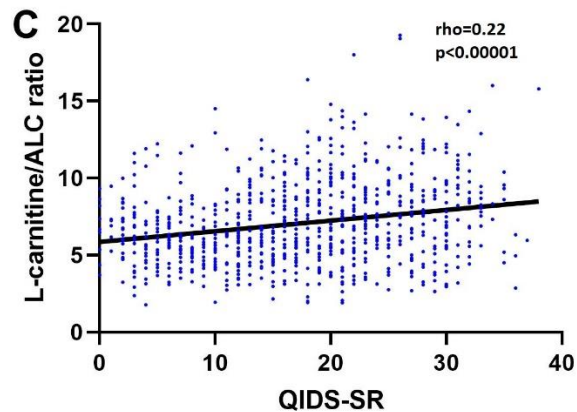
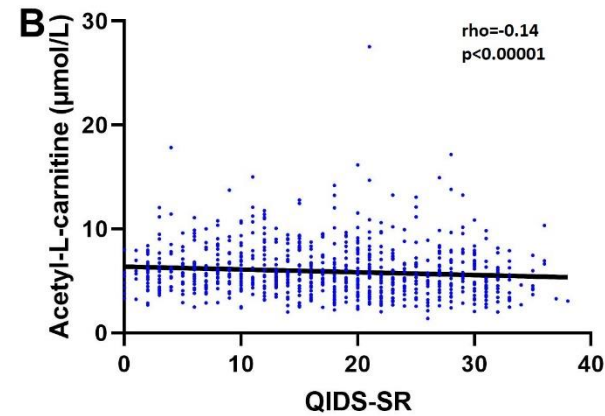
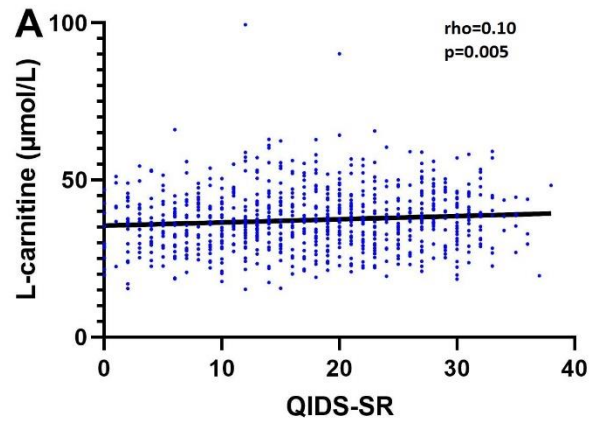
SUPPLEMENTAL FIGURES



Supplemental Figure 1. Simplified representation of acetyl-L-carnitine and L-carnitine roles in acetyl-CoA homeostasis and fatty acid β -oxidation. Acetyl-CoA is produced from glucose and fatty acids through β -oxidation. L-carnitine allows the carrier of fatty acids into the mitochondrial matrix. Acetyl-carnitine and L-carnitine contribute to the acetyl-CoA homeostasis needed for the energy production through the citric acid cycle (TCA cycle). In case of deficiency of acetyl-CoA, acetyl-L-carnitine provides acetyl moiety to coenzyme A (CoA) to reconstitute acetyl-CoA and releases the L-carnitine. In case of excess of acetyl-CoA, L-carnitine retrieves the acetyl moiety to constitute acetyl-L-carnitine and releases CoA. These two reactions are realized by the carnitine acetyltransferase. The black font reaction was evaluated in this work. The grey font reactions were not evaluated.



Supplemental Figure 2. Correlation between HDRS-17-items total score and plasma L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratios in depressed patients at baseline, M3 and M6. Spearman's correlation tests were performed (A): Plasma L-carnitine levels and HDRS total score in depressed patients (B): Plasma ALC levels and HDRS total score in depressed patients (C): L-carnitine/ALC ratios and HDRS total score in depressed patients – ALC: Acetyl-L-carnitine – HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.



Supplemental Figure 3. Correlation between QIDS-SR total score and plasma L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratios in depressed patients at baseline, M3 and M6. Spearman's correlation tests were performed (A): Plasma L-carnitine levels and QIDS-SR total score in depressed patients (B): Plasma ALC levels and QIDS-SR total score in depressed patients (C): L-carnitine/ALC ratios and QIDS-SR total score in depressed patients – ALC: Acetyl-L-carnitine – QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self-Report.

SUPPLEMENTAL TABLES

	Healthy controls	Depressed patients at baseline	p-control	Depressed patients at M3	p-control	p-baseline	Depressed patients at M6	p-control	p-baseline
Gender									
Male									
n	457	145		80			59		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	38.0 (6.5)	42.1 (8.4)	< 0.00001	39.5 (9.2)	0.12	0.06	38.5 (8.8)	0.82	0.005
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.73 (2.27)	5.52 (2.28)	< 0.00001	6.21 (1.97)	0.06	0.005	6.78 (2.44)	0.91	0.0002
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	6.13 (1.77)	8.55 (2.88)	< 0.00001	6.80 (2.07)	0.009	< 0.00001	6.12 (1.83)	0.81	< 0.00001
Female									
n	436	315		158			114		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	33.4 (7.5)	37.2 (9.7)	< 0.00001	34.1 (9.7)	0.61	0.0004	33.5 (10.5)	0.37	< 0.00001
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.61 (2.30)	5.55 (2.86)	< 0.00001	6.20 (2.11)	0.06	< 0.00001	6.51 (2.08)	0.85	< 0.00001
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.48 (1.67)	7.75 (2.92)	< 0.00001	5.90 (1.92)	0.04	< 0.00001	5.48 (1.77)	0.61	< 0.00001
Age									
< 50 years									
n	607	263		142			101		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	34.8 (7.2)	36.7 (8.8)	0.004	34.0 (8.1)	0.30	0.006	33.4 (7.2)	0.05	0.0008
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.39 (2.18)	5.11 (2.24)	< 0.00001	5.98 (2.10)	0.03	< 0.00001	6.20 (2.08)	0.38	< 0.00001
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.89 (1.80)	8.19 (3.05)	< 0.00001	6.20 (2.15)	0.24	< 0.00001	5.83 (1.85)	0.47	< 0.00001
≥ 50 years									
n	286	197		96			72		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	37.9 (7.2)	41.5 (9.8)	< 0.00001	38.7 (11.5)	0.71	0.01	37.6 (13.0)	0.21	0.0007
ALC (μmol/L) (m(SD))	7.28 (2.39)	6.12 (3.10)	< 0.00001	6.54 (1.97)	0.01	0.003	7.16 (2.26)	0.93	< 0.00001
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.64 (1.63)	7.74 (2.73)	< 0.00001	6.20 (1.80)	0.02	< 0.00001	5.51 (1.75)	0.35	< 0.00001
BMI									
< 25 kg/m²									
n	683	294		139			92		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	35.3 (7.4)	37.6 (8.8)	< 0.00001	34.3 (8.5)	0.17	< 0.00001	33.0 (7.1)	0.004	< 0.00001
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.63 (2.26)	5.12 (2.36)	< 0.00001	5.95 (2.04)	0.0008	< 0.00001	6.31 (2.17)	0.17	< 0.00001
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.77 (1.76)	8.38 (3.06)	< 0.00001	6.24 (2.10)	0.04	< 0.00001	5.69 (1.89)	0.38	< 0.00001
≥ 25 kg/m²									
n	210	166		95			78		
L-carnitine (μmol/L) (m(SD))	37.5 (6.9)	40.8 (10.4)	0.001	38.4 (11.3)	0.75	0.05	37.7 (12.6)	0.36	0.006
ALC (μmol/L) (m(SD))	6.81 (2.35)	6.29 (3.05)	0.001	6.46 (1.96)	0.33	0.08	6.87 (2.22)	0.67	0.005
L-carnitine/ALC ratio (m(SD))	5.97 (1.70)	7.32 (2.55)	< 0.00001	6.24 (1.86)	0.37	0.0005	5.74 (1.71)	0.21	< 0.00001

Supplemental Table I. Plasma L-carnitine and ALC levels in healthy controls and in depressed patients during the follow-up according to age, gender and BMI. Wilcoxon tests were performed – ALC: Acetyl-L-carnitine – BMI: Body mass index – M3: 3 months – M6: 6 months – n: number of subjects – m: mean – SD: Standard deviation – p-control: compared to healthy controls – p-baseline: compared to depressed patients at baseline – **Bold P-value:** Significance after Bonferroni corrections (P<0.0167)

	L-carnitine (µmol/L)		ALC (µmol/L)		L-carnitine/ALC ratio	
	Values	p	Values	p	Values	p
At baseline						
SSRI (n=175)	38.1 (8.6)	0.44	5.49 (2.56)	0.60	8.03 (3.09)	0.46
SNRI (n=177)	39.0 (10.7)		5.70 (2.96)		7.77 (2.69)	
TCA (n=38)	39.0 (8.5)		5.45 (2.14)		8.72 (3.19)	
Others (n=70)	39.8 (9.1)		5.21 (2.87)		8.11 (2.93)	
At 3 months						
SSRI (n=87)	35.7 (8.8)	0.27	6.25 (2.02)	0.99	6.10 (1.87)	0.71
SNRI (n=96)	35.5 (10.7)		6.15 (2.01)		6.16 (2.00)	
TCA (n=19)	34.4 (10.4)		6.31 (2.59)		5.92 (1.80)	
Others (n=36)	38.2 (9.9)		6.18 (2.04)		6.71 (2.44)	
At 6 months						
SSRI (n=67)	34.7 (7.3)	0.98	6.71 (2.11)	0.43	5.45 (1.38)	0.26
SNRI (n=72)	35.3 (12.6)		6.32 (2.03)		5.95 (2.11)	
TCA (n=16)	35.4 (7.8)		6.32 (2.09)		6.04 (1.72)	
Others (n=18)	36.6 (11.2)		7.53 (3.05)		5.28 (1.91)	

Supplemental Table II. Association between plasma L-carnitine and ALC levels and the L-carnitine/ALC ratio and antidepressant classes of depressed patients during the follow-up. Kruskal-Wallis tests were performed – ALC: Acetyl-L-carnitine – n: number of patients – m: mean – SD: Standard deviation – SSRI: Selective Serotonin Reuptake inhibitors – SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors – TCA: Tricyclic antidepressants – Others: Other antidepressants

	Coefficient	95%CI	p
L-carnitine (μmol/L)			
Interaction Time x Responders at M3 (n=244)	-0.06	[-0.44 – 0.31]	0.73
Interaction Time x Remitters at M3 (n=244)	0.08	[-0.31 – 0.48]	0.69
Interaction Time x Responders at M6 (n=178)	0.14	[-0.26 – 0.54]	0.50
Interaction Time x Remitters at M6 (n=178)	-0.07	[-0.44 – 0.31]	0.73
ALC (μmol/L)			
Interaction Time x Responders at M3 (n=244)	0.06	[-0.07 – 0.19]	0.29
Interaction Time x Remitters at M3 (n=244)	0.13	[-0.00 – 0.25]	0.054
Interaction Time x Responders at M6 (n=178)	-0.07	[-0.20 – 0.07]	0.32
Interaction Time x Remitters at M6 (n=178)	0.01	[-0.12 – 0.13]	0.89
L-carnitine/ALC ratio			
Interaction Time x Responders at M3 (n=244)	-0.14	[-0.28 – -0.00]	0.05
Interaction Time x Remitters at M3 (n=244)	-0.16	[-0.31 – -0.01]	0.03
Interaction Time x Responders at M6 (n=178)	0.02	[-0.14 – 0.18]	0.81
Interaction Time x Remitters at M6 (n=178)	-0.02	[-0.17 – 0.13]	0.80

Supplemental Table III. Mixed model analyses for repeated measures for L-carnitine, ALC and the L-carnitine/ALC ratio in depressed patients over time according to the interaction between time and response/remission status. Mixed model analyses were adjusted for age, gender, BMI at baseline, and antidepressant class – M3: at 3 months – M6: at 6 months – n: number of patients – **Bold P-value:** P<0.05

M3			p
Response	Responders (n=132)	Non-Responders (n=112)	
L-carnitine (μmol/l) (m(SD))	36.3 (10.3)	36.0 (9.7)	0.91
ALC (μmol/l) (m(SD))	6.17 (2.13)	6.37 (2.20)	0.66
Ratio L-carnitine/ALC (m(SD))	6.25 (1.84)	6.13 (2.17)	0.81
Remission	Remitters (n=69)	Non-Remitters (n=175)	
L-carnitine (μmol/l) (m(SD))	36.0 (8.4)	36.2 (10.6)	0.46
ALC (μmol/l) (m(SD))	5.89 (2.00)	6.40 (2.20)	0.03
Ratio L-carnitine/ALC (m(SD))	6.44 (1.66)	6.10 (2.11)	0.26
M6			
Response	Responders (n=119)	Non-Responders (n=59)	
L-carnitine (μmol/l) (m(SD))	35.1 (8.7)	36.2 (13.2)	0.48
ALC (μmol/l) (m(SD))	6.43 (2.06)	7.06 (2.55)	0.11
Ratio L-carnitine/ALC (m(SD))	5.80 (1.77)	5.35 (1.61)	0.39
Remission	Remitters (n=77)	Non-Remitters (n=101)	
L-carnitine (μmol/l) (m(SD))	36.2 (9.1)	34.8 (11.2)	0.58
ALC (μmol/l) (m(SD))	6.72 (2.14)	6.56 (2.32)	0.68
Ratio L-carnitine/ALC (m(SD))	5.80 (1.77)	5.46 (1.79)	0.98

Supplemental Table IV. Plasma L-carnitine and ALC levels and L-carnitine/ALC ratio at according to response and remission status at the same time point. Multivariate analysis by logistic regressions adjusted for age, gender, BMI and antidepressant class were performed – M3: At 3 months – M6: At 6 months – ALC: Acetyl-L-carnitine – n: number of subjects – SD: Standard deviation

M3			p
Response	Responders (n=132)	Non-Responders (n=112)	
L-carnitine at baseline (μmol/l) (m(SD))	39.1 (10.9)	38.1 (9.1)	0.18
ALC at baseline (μmol/l) (m(SD))	5.33 (2.59)	5.57 (2.26)	0.52
Ratio L-carnitine/ALC at baseline (m(SD))	8.35 (3.02)	7.60 (2.60)	0.03
Remission	Remitters (n=69)	Non-Remitters (n=175)	
L-carnitine at baseline (μmol/l) (m(SD))	38.6 (9.4)	38.6 (10.4)	0.92
ALC at baseline (μmol/l) (m(SD))	4.97 (2.11)	5.63 (2.54)	0.06
Ratio L-carnitine/ALC at baseline (m(SD))	8.75 (3.13)	7.71 (2.70)	0.01
M6			
Response	Responders (n=119)	Non-Responders (n=59)	
L-carnitine at baseline (μmol/l) (m(SD))	37.6 (9.6)	40.0 (11.1)	0.27
ALC at baseline (μmol/l) (m(SD))	5.33 (2.32)	5.70 (2.50)	0.84
Ratio L-carnitine/ALC at baseline (m(SD))	8.07 (3.17)	7.77 (2.61)	0.90
Remission	Remitters (n=77)	Non-Remitters (n=101)	
L-carnitine at baseline (μmol/l) (m(SD))	39.1 (9.9)	37.9 (10.4)	0.38
ALC at baseline (μmol/l) (m(SD))	5.41 (2.27)	5.48 (2.48)	0.93
Ratio L-carnitine/ALC at baseline (m(SD))	8.09 (2.94)	7.87 (3.04)	0.61

Supplemental Table V. Plasma L-carnitine and ALC levels and L-carnitine/ALC ratio at baseline according to response and remission status during the follow-up. Multivariate analysis by logistic regressions adjusted for age, gender, BMI and antidepressant class were performed – M3: At 3 months – M6: At 6 months – ALC: Acetyl-L-carnitine – n: number of subjects – SD: Standard deviation – **Bold P-value:** Significance after Bonferroni corrections (P<0.0167)

III.3. Les acylcarnitines dans les EDC avant et après traitement antidépresseur : Résultats d'une étude cas-témoin

Il a été mis en évidence dans la seconde partie de ce travail que l'ALC était diminuée alors que la L-carnitine était augmentée chez les patients déprimés par rapport aux sujets sains. A la suite d'un traitement antidépresseur, ces deux paramètres se normalisent totalement (Figure 8). Ces données suggèrent un défaut en acétyl-CoA et donc un déficit énergétique chez les patients déprimés. En conséquence, la dernière partie de la thèse cherche à estimer les voies de la production énergétique mitochondriale dans la dépression, et plus particulièrement celle de la β -oxydation des acides gras, qui est également une voie productrice de ROS. Les profils plasmatiques des acylcarnitines permettent l'évaluation de la β -oxydation mitochondriale des acides gras en pratique courante, le plus souvent pour le diagnostic de maladies rares. L'objectif dans cette dernière partie était l'analyse des profils plasmatiques des acylcarnitines et leur évolution sur six mois chez les patients présentant un EDC dans un contexte de TDC par rapport aux sujets sains, ainsi que l'évolution de ces profils durant six mois de traitement.

III.3.1. Résultats principaux

Dans cette partie, nous avons travaillé sur les mêmes cohortes de patients déprimés et de sujets sains que celles précédemment citées (à savoir 1358 sujets dont 893 sujets sains et 460 patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC). Les variables d'ajustement déterminées au regard des différences socio-démographiques à l'inclusion sont également les mêmes, à savoir l'âge, le genre et l'IMC. 38 acylcarnitines plasmatiques ont été recherchées dans l'échantillon, dont 12 acylcarnitines à chaînes courtes, 11 à chaînes moyennes et 15 à chaînes longues. Parmi les acylcarnitines à chaînes courtes, 7 étaient augmentées et 1 diminuée chez les patients déprimés par rapport aux sujets sains. Parmi les acylcarnitines à chaînes moyennes, 6 étaient diminuées et 2 étaient augmentées chez les patients déprimés. Enfin, parmi les chaînes longues, 13 étaient diminuées. Les valeurs retrouvées suggèrent une corrélation positive entre les acylcarnitines à chaînes moyennes et celles à chaînes longues chez les patients souffrant d'un EDC comme chez les sujets sains. De plus, une corrélation négative est retrouvée entre les acylcarnitines à chaînes moyennes/longues et la sévérité de la symptomatologie dépressive chez les patients déprimés, évaluée avec l'HDRS-17 et la QIDS-SR. Durant un traitement antidépresseur de six mois, une augmentation progressive des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues est constatée chez les patients déprimés. De plus, on retrouve globalement une normalisation des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues au cours du temps chez les patients souffrant d'un EDC. Enfin, les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les différentes acylcarnitines et la réponse ou la rémission chez les patients.

III.3.2. Synthèse de la discussion

A notre connaissance, cette étude est l'une des plus grandes études cas-témoin longitudinale analysée à ce jour, d'une durée de six mois, étudiant les profils métabolomiques des acylcarnitines chez des sujets sains et des patients souffrant d'un EDC avant et après traitement.

A l'inclusion, les résultats sont concordants avec les données actuelles de la littérature. En effet, il a été retrouvé une diminution des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues lors des EDC dans des plus petites cohortes de patients déprimés et lors de la présence de symptômes dépressifs, que ce soit dans la population générale ou dans des populations de patients souffrant d'une infection par le VIH. Durant le suivi, les données sont moins consensuelles (Cassol et al. 2015 ; Mukerji et al. 2021 ; Zacharias et al. 2021).

Une distinction dans l'évolution entre les acylcarnitines à chaînes courtes, d'un côté et les acylcarnitines à chaînes moyennes et longues de l'autre, est également constatée dans les autres cohortes. Cependant, alors que dans certaines cohortes de patients déprimés, une augmentation est observée comme dans les résultats présentés dans cette thèse, dans d'autres cohortes, une diminution des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues est retrouvée après un traitement (Ahmed et al. 2020 ; MahmoudianDehkordi et al. 2021 ; Rotroff et al. 2016).

La stabilité de la concentration plasmatique de la carnitine totale durant l'ensemble du suivi et l'absence de différence entre les patients déprimés et les sujets sains suggèrent que les modifications constatées dans les profils métabolomiques ne sont pas en lien avec des modifications dans les apports en acylcarnitines ou avec leur élimination.

Les résultats de la seconde partie, suggérant une diminution de la concentration en acétyl-CoA, laissaient penser qu'une diminution de la β -oxydation des acides gras serait retrouvée chez les patients déprimés. Or, une augmentation de celle-ci semble être identifiée chez ces derniers, révélée par la diminution des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues. Cette augmentation pourrait être expliquée par une augmentation systémique de la β -oxydation des acides gras afin de compenser la diminution de la concentration en acétyl-CoA. Les forces et limites de cette étude sont comparables à celles de la seconde partie de la thèse.

III.3.3. Publication

Les résultats sont présentés dans cette partie en anglais tel qu'ils ont été acceptés dans le journal *Psychological Medicine* (Cambridge University Press) (Ait Tayeb et al., 2023).

Metabolomic profiles of 38 acylcarnitines

in major depressive episodes before and after treatment

Authors: Abd El Kader AIT TAYEB^{1,2}, Romain COLLE^{1,2}, Kenneth CHAPPELL¹, Khalil EL-ASMAR^{1,3}, Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN⁴, Denis J. DAVID¹, Séverine TRABADO^{5,6}, Philippe CHANSON^{5,7}, Bruno FEVE⁸, Laurent BECQUEMONT^{1,9}, Céline VERSTUYFT^{1,6,†}, Emmanuelle CORRUBLE^{1,2,†,*}

Affiliations:

¹ CESP, MOODS Team, INSERM UMR 1018, Faculté de Médecine, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

² Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

³ Department of Epidemiology and Population Health, Faculty of Health Sciences, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

⁴ Service de Biochimie et Biologie Moléculaire ; Unité Médicale Pathologies Héritées du Métabolisme et du Globule Rouge ; Centre de Biologie et Pathologie Est ; CHU de Lyon ; F-69500 Bron

⁵ INSERM UMR-S U1185, Physiologie et Physiopathologie Endocriniennes, Faculté de Médecine, Univ Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁶ Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁷ Université Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

⁸ Sorbonne Université-INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire ICAN, Service d'Endocrinologie, CRM PRISIS, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, F-75012, France

⁹ Centre de recherche clinique, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

† These 2 authors contributed equally to this work.

* Corresponding author:

Emmanuelle CORRUBLE

Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de Bicêtre, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

E-mail address: emmanuelle.corruble@aphp.fr – Telephone: +33.1.45.21.25.24

Word count : 4029

Financial support: This work was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) from the French Ministry of Health (AOM06022:PC and AOM09122:EC); and the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (P060219:EC).

ABSTRACT

Background: Major depression is associated with changes in plasma L-carnitine and acetyl-L-carnitine. But its association with acylcarnitines remains unclear. The aim of this study was to assess metabolomic profiles of 38 acylcarnitines in patients with major depression before and after treatment compared to healthy controls (HCs).

Methods: Metabolomic profiles of 38 plasma short-, medium-, and long-chain acylcarnitines were performed by liquid chromatography-mass spectrometry in 893 HCs from the VARIETE cohort and 460 depressed patients from the METADAP cohort before and after 6 months of antidepressant treatment.

Results: As compared to HCs, depressed patients had lower levels of medium- and long-chain acylcarnitines. After 6 months of treatment, increased levels of medium- and long-chain acylcarnitines were observed that no longer differed from those of controls. Accordingly, several medium- and long-chain acylcarnitines were negatively correlated with depression severity.

Conclusions: These medium- and long-chain acylcarnitine dysregulations argue for mitochondrial dysfunction through fatty acid β -oxidation impairment during major depression.

KEYWORDS

Major depressive episode – Major depressive disorder – Acylcarnitines – Mitochondria – Antidepressant – Fatty acid oxidation

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is the first leading cause of disability worldwide. By affecting over 350 million individuals, MDD is a public health priority inducing a high cost for society (Malhi & Mann, 2018). However, its clinical outcome after treatment remains poor and its physiopathology is poorly understood (Malhi & Mann, 2018; Trivedi et al., 2006).

Recent data suggest impairments of energy availability and mitochondrial metabolites in MDD (Giménez-Palomo et al., 2021). Moreover, changes in plasma L-carnitine (C0) and acetyl-L-carnitine (C2) have been shown during a major depressive episode (MDE) before and after antidepressant treatment (Ait Tayeb et al., 2021; Nasca et al., 2018). However, there are only few data regarding the metabolomic profiles of short-, medium-, and long-chain acylcarnitines in MDE (from C3 to C18) whereas in other brain-related diseases, such as mental disorders (e.g., schizophrenia, autism) or Alzheimer's disease, studies identified associations with acylcarnitines (Kriisa et al., 2017; Frye et al., 2013; Horgusluoglu et al., 2021). In daily clinical practice, metabolomic profiles of acylcarnitines allow for the assessment of fatty acid β -oxidation (FAO), a main mitochondrial pathway leading to energy production, and for the diagnosis of inborn errors of metabolism related to it (Houten & Wanders, 2010; Merritt II et

al., 2018). Of note, short-, medium-, and long-chain acylcarnitines are specific to mitochondrial FAO (Supplemental Figure S1).

Decreased plasma levels of acylcarnitines are observed in patients with a MDE (Liu et al., 2015) and individuals with depressive symptoms (Cassol et al., 2015; Mukerji et al., 2021; Zacharias et al., 2021). Besides, changes of acylcarnitine metabolic profiles have been shown after antidepressant treatment in 3 clinical cohorts of depressed patients. Indeed, increased levels of short-chain acylcarnitines and decreased levels of medium- and long-chain acylcarnitines were observed after an 8-week treatment with escitalopram/citalopram in 2 samples of 92 and 136 patients (Ahmed et al., 2020; The Mood Disorders Precision Medicine Consortium (MDPMC) et al., 2021). Moreover, a decrease of short-chain acylcarnitines and an increase of medium- and long-chain acylcarnitines were observed 2 hours after a ketamine/esketamine treatment in a sample of 53 depressed patients (Rotroff et al., 2016).

Nonetheless, to the best of our knowledge, there are no data comparing healthy subjects with depressed patients before and after 6 months of antidepressant treatment.

Hence, the first goal of this study was to assess plasma metabolomic profiles of acylcarnitines in depressed patients before and after antidepressant treatment as compared to healthy controls (HC). The second goal was to assess the association between acylcarnitines and clinical outcomes of depressed patients.

MATERIAL AND METHODS

Patients with major depression

This study was conducted in the METADAP cohort (Corruble et al., 2015), a 6-month prospective, multicenter (6 French university hospitals), naturalistic, treatment study, including patients suffering from a current MDE in the context of MDD (DSM-IV-TR criteria), and requiring a new antidepressant treatment. The antidepressant treatment had to be a monotherapy. The choice of drug and its dose were left to the treating psychiatrist using “real-world” treatment options. Written informed consent was obtained from all patients participating in this study, which was approved by the Ethics Committee and registered by the French National Agency for Medicine and Health Products Safety (ANSM) and the Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00526383).

Patients were included based on the following criteria: aged 18-65 years, with a minimum score of 18 on the Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17) (M. Hamilton, 1960). Patients with psychotic symptoms, bipolar disorders, psychotic disorders, eating disorders, current substance abuse or dependence, organic brain syndromes, severe

unstable medical conditions, or pregnancy were excluded from this study. Patients receiving antipsychotics or mood stabilizers before inclusion and/or for 4 months or more during the last year were not included. Of the 624 patients of the METADAP cohort, blood samples for metabolomic analyses from 164 patients of a single center were not available. Thus, 460 patients were analyzed. Patients were assessed at inclusion before treatment (M0), and three (M3) and six months (M6) after beginning treatment. Among depressed patients, 175 (38.5%) were treated with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), mainly escitalopram and citalopram, 177 (38.5%) were treated with a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), mainly venlafaxine, 38 (8.3%) were treated by tricyclic antidepressant (TCA), and 70 (15.2%) with another one (Table 1). The specific antidepressant treatments received by patients are reported in Supplemental Table S1 (Supplemental Table S1). 282 patients dropped out from the study. The main reasons were antidepressant drug changes for insufficient effectiveness /tolerance and loss to follow-up.

Clinical assessments were performed by the same senior psychiatrist for each visit. The HDRS-17, and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report (QIDS-SR) (Rush et al., 2003), a self-questionnaire, were used to assess severity of MDE symptoms. Response and remission were defined as recommended by the American College of Neuropsychopharmacology Task Force (Rush et al., 2006). Response was based on a decrease of at least 50% from baseline in the HDRS score. Remission was based on a HDRS score lower or equal to 7. After 3 months of treatment, 132 patients (54.1%) were responders and 69 (28.3%) were remitters, while after 6 months, 119 patients (66.9%) were responders and 77 (43.3%) were remitters. There were no missing values at baseline, 8 at M3, and none at M6 for the HDRS-17. For the QIDS-SR, there were 14 missing values at baseline, 13 at M3, and none at M6.

Healthy controls

HCs were part of VARIETE, a cross-sectional study in the general population (Chanson et al., 2016; Trabado et al., 2017). This study was approved by the French National Agency for Medicine and Health Products Safety (ANSM) and the Ethics Committee (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01831648). To be included in the study, adult subjects (aged between 18 and 89 years) had to be healthy according to medical and psychiatric history, without any current diseases or disorders, including psychiatric disorders, assessed during a medical examination, and standard biological tests performed after an overnight fast. The exclusion criteria were history of a medical condition or psychiatric disorder, substance use, pregnancy or breastfeeding, and a history of blood transfusion or donation within the 3 months prior to

inclusion. The VARIETE cohort included 895 subjects, but 2 blood samples were not available. Thus, 893 subjects were analyzed.

Metabolomic profiles of plasma acylcarnitines

EDTA blood samples were obtained from each subject in fasting standardized conditions for both depressed patients and healthy controls. Blood samples were obtained before any drug intake between 8:00–10:00 a.m. after an overnight fast and were prepared and analyzed as previously described (Ait Tayeb et al., 2021). Briefly, blood was centrifuged immediately (10 minutes, 2000 g at 4 °C) and plasma was aliquoted into separate polypropylene tubes that were immediately stored at -80 °C. Each aliquot was further divided into the volumes required for different analytical methods. One 10- μ L aliquot was analyzed with the Biocrates AbsoluteIDQ p180 kit (Biocrates Life Science AG®, Innsbruck, Austria). The plasma samples were processed as recommended by the manufacturer and analyzed on an API 4000 Q-TRAP mass spectrometer (AB Sciex®, Darmstadt, Germany) coupled to an ACQUITY UPLC I Class system (Waters Corporation®, Milford, MA, USA) equipped with an Agilent C₁₈ HPLC column.

The identification and the quantification of metabolites were performed as previously published (Trabado et al., 2017). Briefly, the Biocrates AbsoluteIDQ p180 kit allows for the identification and measurement of more than 180 metabolites, including acylcarnitines. Acylcarnitines were analyzed using flow injection analysis (FIA) coupled to tandem mass spectrometry. Identification and quantification were performed based on internal standards and multiple reactions monitoring (MRM) detection. After a pre-processing step (peak integration and concentration determination from calibration curves) with Multiquant software (AB Sciex, Darmstadt, Germany), data were uploaded into Biocrates MetIDQ software (included in the kit). Then, metabolite concentrations were directly calculated in MetIDQ.

EDTA sample management, plasma metabolomic analyses with Biocrates AbsoluteIDQ p180 kit, and plasma sample processing were performed for HCs and depressed patients at each study time point (M0, M3, and M6) (Ait Tayeb et al., 2021). There were no missing biological data in HCs and in depressed patients at baseline, and 14 and 5 missing data at M3 and M6, respectively, in depressed patients. To prevent potential storage and batch effects, biological samples were assayed at the same time (randomly mixing both cohorts (METADAP and VARIETE) independently of the evaluation time for depressed patients) in the same laboratory using the same techniques for all subjects.

38 acylcarnitines were measured, of which 12 were short chain acylcarnitines (from C3 to C5), 11 were medium chain (from C6 to C12) and 15 were long chain (from C14 to C18)

(Table 2). Metabolites with less than 40% of values below the lower limit of quantification (LLOQ) at each time point in depressed patients and in HCs were analyzed as quantitative variables (The MDPMC et al., 2021) and were described as “acylcarnitines with continuous values”. Metabolites with 40% or more values below the LLOQ at any time point in depressed patients or in HCs were analyzed as qualitative variables (above or under the LLOQ) and were described as “acylcarnitines with discretized dichotomized values”. Thus, among the 38 acylcarnitines, 12 were analyzed as quantitative variables and 26 as qualitative variables. For quantitative variables, values of acylcarnitines below the LLOQ were imputed as $LLOQ/\sqrt{2}$ (Colle et al., 2020). The plasma concentrations of acylcarnitines with continuous values in depressed patients during follow-up and in HCs are reported in Supplemental Table S2 (Supplemental Table S2). Concentrations of acylcarnitines with continuous values were \log_2 transformed for statistical analyses (The MDPMC et al., 2021).

Statistical analyses

The statistical analyses were performed using R 4.0.3.

Bivariate analyses were performed to compare depressed patients and HCs for socio-demographical (χ^2 tests for qualitative variables and Student’s t-tests or Wilcoxon tests for quantitative variables).

Linear regressions (for quantitative variables) and logistic regressions (for qualitative variables) adjusted for age, gender, body mass index (BMI), blood total cholesterol, and glycemia were performed to compare plasma acylcarnitine levels between depressed patients and HCs and between depressed patients at each time point. In the event of a significant difference in linear regressions between HCs and depressed patients at baseline, receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to explore the potential diagnostic relevance of the acylcarnitine.

Then, changes of acylcarnitines with continuous values after treatment were assessed with mixed-effect models for repeated measures adjusted for age, gender, BMI at baseline, HDRS at baseline, blood total cholesterol, glycemia, and antidepressant class. Using mixed-effect models, a patient with missing data on a specific visit/time-point will not result in a complete loss of information for that patient and an average estimation can still be calculated based on the remaining non-missing data points (Mallinckrodt et al., 2003). Covariables of the multivariate models were selected based on differences in bivariate analyses, with a significance threshold of $p < 0.05$. Spearman’s correlation tests and linear regressions adjusted for age, gender, BMI, blood total cholesterol, and glycemia were used to test associations between levels of acylcarnitines with continuous values and MDE severity (according to HDRS

total scores and QIDS-SR total scores). Finally, logistic regressions adjusted for age, gender, BMI, blood total cholesterol, glycemia, and antidepressant class were performed to compare acylcarnitine levels according to response/remission after 3 and 6 months of antidepressant treatment. All tests were two-tailed. Bonferroni corrections were applied. Based on the 38 metabolites measured, the significance threshold retained was $p < 0.00131$, except for analyses of acylcarnitine levels according to clinical outcomes and MDE severity, based on the 12 acylcarnitines with continuous values, for which the significance threshold retained was $p < 0.00417$.

RESULTS

Socio-demographic and clinical characteristics

Socio-demographic and clinical characteristics of the 460 depressed patients and 893 HCs are shown in Table 1. At baseline, depressed patients and HCs differed with respect to age, gender, BMI, blood total cholesterol, and glycemia (Table 1).

Metabolomic profiles of acylcarnitines in MDE patients at baseline and HCs

Among the 12 short-chain acylcarnitines, 6 were increased (C3:1, C4-OH, C4:1, C5-DC, C5-OH and C5:1-DC) and one was decreased (C5) in depressed patients compared to HCs. There was no significant difference for 5 of them (C3, C3-OH, C4, C5:1, C5-M-DC). Among the 11 medium-chain acylcarnitines, 6 were decreased (C6, C7-DC, C8, C10, C12 and C12:1) and 2 were increased (C6:1 and C10:2) in depressed patients compared to HCs. There was no significant difference for 3 of them (C9, C10:1, C12-DC). Among the 15 long-chain acylcarnitines, 13 were decreased (C14, C14:1, C14:1-OH, C14:2, C14:2-OH, C16, C16-OH, C16:1, C16:1-OH, C16:2, C18, C18:1 and C18:2) in depressed patients compared to HCs. There was no significant difference for 2 of them (C16:2-OH, C18:1-OH) (Figure 1 and Supplemental Tables S3 and S4). The performed ROC curves were associated with the diagnosis of MDE for C4-OH (area under the curve (AUC): 0.644; $p < 0.0001$), C5 (AUC: 0.654; $p < 0.0001$), C6 (AUC: 0.604; $p < 0.0001$), C10 (AUC: 0.740; $p < 0.0001$), C14:1 (AUC: 0.732; $p < 0.0001$), C16 (AUC: 0.667; $p < 0.0001$), C18 (AUC: 0.632; $p < 0.0001$), C18:1 (AUC: 0.584; $p < 0.0001$), and C18:2 (AUC: 0.657; $p < 0.0001$). The performed ROC curves were described in the Supplemental Figure S2 (Supplemental Figure S2).

Metabolomic profiles of acylcarnitines and severity of MDE

In correlation plots, two clusters of acylcarnitines were identified in depressed patients. The first comprised short-chain acylcarnitines, while the second comprised medium- and long-chain acylcarnitines (Figure 2). Of note, similar clusters were identified in HCs (Supplemental Figure S3). In depressed patients at baseline, M3, and M6, correlation plots show that HDRS

total scores were negatively correlated with medium- and long-chain acylcarnitines, but not with short- ones (Figure 2). Accordingly, negative correlations were observed between HDRS total scores and C6, C9, C10, C14:1, C16, and C18 (respectively $\rho=-0.105$; $p=0.002$ – $\rho=-0.141$; $p=3.1E-5$ – $\rho=-0.201$; $p=2.3E-9$ – $\rho=-0.247$; $p=1.9E-13$ – $\rho=-0.116$; $p=0.0006$ – $\rho=-0.129$; $p=0.0001$) (Supplemental Table S5). In multivariate analyses adjusted for age, gender, BMI, blood total cholesterol, and glycemia, these associations remained statistically significant for C9, C10, and C14:1. Similar correlations were identified with the QIDS-SR total scores. Moreover, in bivariate analyses, negative correlations were observed between HDRS total scores and C6, C9, C10, C14:1, C16, and C18 (respectively $\rho=-0.099$; $p=0.004$ – $\rho=-0.169$; $p=7.2E-7$ – $\rho=-0.206$; $p=1.5E-9$ – $\rho=-0.215$; $p=2.4E-10$ – $\rho=-0.133$; $p=1.0E-4$ – $\rho=-0.150$; $p=1.5E-6$). In multivariate analyses adjusted for age, gender, BMI, blood total cholesterol, and glycemia, these associations remained statistically significant, except for C6 (Supplemental Table S5).

Metabolomic profiles of acylcarnitines after treatment in depressed patients

In mixed models for repeated measures adjusted for age, gender, BMI at baseline, HDRS at baseline, blood total cholesterol, glycemia, and antidepressant class, only one short-chain acylcarnitine with continuous values (C4) among the 4 analyzed increased over time after 3 and 6 months of treatment. Among the 8 medium- and long-chain acylcarnitines with continuous values, 6 increased (C6, C9, C10, C14:1, C16 and C18) over the 6 months of treatment, while there was no significant change for the other 2 (Table 3).

Moreover, the differences in acylcarnitine levels between HCs and depressed patients decreased progressively until a normalization after 6 months of treatment (Figure 1 and Supplemental Tables S3 and S4). In analyses at each time point during follow-up, there was an increase in the levels of several medium- and long-chain acylcarnitines, but not in the levels of short-chain acylcarnitines compared to baseline (Figure 1 and Supplemental Tables S4 and S6).

Acylcarnitines and clinical outcomes after treatment in depressed patients

Plasma acylcarnitine values did not differ between responders and non-responders or remitters and non-remitters at baseline or during follow-up (Supplemental Tables S7 and S8).

DISCUSSION

This study compared the plasma metabolomic profiles of 38 acylcarnitines in depressed patients and healthy controls and described their changes after treatment in depressed patients. Depressed patients had lower levels of medium- and long-chain acylcarnitines. Globally, these acylcarnitine levels were normalized after 6 months of treatment. Nonetheless, these changes were not associated with clinical outcomes.

First, we showed that plasma levels of medium- and long-chain acylcarnitine were lower in MDE patients as compared to controls. This result is consistent with previous clinical data. Indeed, in a sample of 135 depressed patients and 111 controls, medium- and long-chain acylcarnitine levels were lower in MDE patients (Liu et al., 2015). Cassol *et al.* showed that the levels of all acylcarnitines decreased, though it did not specifically focus on MDE in the context of MDD, but rather on depressive symptoms in a specific sample of 104 HIV-positive and HIV-negative patients compared to controls (Cassol et al., 2015). In another specific sample of 99 HIV-positive patients, plasma acylcarnitine levels decreased while depressive symptoms increased (Mukerji et al., 2021). Accordingly, in 2 large samples of 1,411 and 968 participants, subjects with depressive symptoms had lower levels of medium-chain acylcarnitines (Zacharias et al., 2021).

Our result suggests an increase of FAO in depressed patients (Warren et al., 2014). Indeed, medium- and long-chain fatty acids enter mitochondria through the carnitine shuttle in the form of acylcarnitines to be converted into acyl-CoA, which is essential for FAO (Houten & Wanders, 2010). Consequently, reduced levels of acylcarnitines reveal an upregulation of FAO. Interestingly, in schizophrenia, enhanced FAO has also been reported among 110 patients and 190 healthy subjects (Yang et al., 2017). In line with our results, a meta-analysis of peripheral metabolites showed an alteration of fatty acid metabolism in MDE patients (Pu et al., 2021).

Second, we showed that plasma medium- and long-chain acylcarnitine levels significantly increased over time after antidepressant treatment in depressed patients until a normalization after 6 months of treatment. In preclinical studies using various rodent models of depression, the antidepressant fluoxetine normalized plasma acylcarnitine alterations (Chen et al., 2014; P. J. Hamilton et al., 2020; Xue et al., 2020). However, previous clinical data are still contentious. In two samples of depressed patients treated with escitalopram or citalopram for 8 weeks, there were changes in acylcarnitine levels after treatment (Ahmed et al., 2020; Rotroff et al., 2016; The MDPMC et al., 2021). Recently, decreased levels of medium- and long-chain acylcarnitines and increased levels of short-chain acylcarnitines have been shown in a small sample of 136 depressed patients (Ahmed et al., 2020; The MDPMC et al., 2021). Another study exploring acylcarnitines in 53 MDE patients treated with ketamine or esketamine showed increased plasma long chain acylcarnitine levels after treatment (Rotroff et al., 2016). Of note, none of these studies had a control group of healthy subjects.

Third, we showed a negative correlation between medium- and long-chain acylcarnitines and depression severity. Consistent results have been described previously for

11 acylcarnitines, whereas we show a complete metabolomic profile (Liu et al., 2015). Nevertheless, a previous study showed increased levels of acylcarnitines in MDE patients in remission compared to HCs, whereas we show no difference in acylcarnitine levels according to remission in MDE patients after antidepressant treatment, nor between MDE patients after treatment and HCs (Mocking et al., 2021).

Finally, we found different changes according to the size of acylcarnitines, with short-chain acylcarnitines on one hand and medium- and long-chain acylcarnitines on the other. Similar differences were observed in previous studies that explored antidepressant effects on acylcarnitines levels (Ahmed et al., 2020; The MDPMC et al., 2021), antipsychotic treatment in psychotic disorders (Kriisa et al., 2017), autism (Frye et al., 2013) and neurological disorders such as Parkinson's disease (Saiki et al., 2017) and Alzheimer's disease (Horgusluoglu et al., 2021). Unlike medium- and long-chain fatty acids, short-chain fatty acids do not need the carnitine shuttle to enter mitochondria. Moreover, short-chain acylcarnitines reflect the metabolism of some amino acids, such as leucine, valine, or isoleucine (The MDPMC et al., 2021). Consequently, they are less in line with FAO and should be further explored. Effects on medium- and long-chain acylcarnitines were stronger among medium-chain acylcarnitines. This result was consistent with those of previous studies showing that even medium-chain acylcarnitines are the main biomarkers of FAO activity (Lehmann et al., 2010).

Relations between plasma acylcarnitine concentrations on the one hand and brain metabolism and cerebral acylcarnitine concentrations on the other hand are still unclear (Dambrova et al., 2022). Nevertheless, hypotheses can be raised and several mechanisms could underly our results. Recent evidence suggests the implication of mitochondrial and energy metabolic disturbances and a reduced metabolic flexibility in psychiatric disorders including MDD (Lin & Beal, 2006; Moore et al., 1997). In preclinical models, depression-like behavior is related to a decreased level of acetyl-CoA (the final product of FAO, which is important for ATP production via the citric acid cycle) (Kubota et al., 2016; Xie et al., 2020) and consequently decreased energy availability. In line with this hypothesis, decreased FAO could be expected during MDE. Nevertheless, we observed an upregulation of FAO (Houten & Wanders, 2010). This upregulation might be an attempt to restore acetyl-CoA levels. In the brain, the FAO is largely based in astrocytes to support neurons, probably by regulating the concentrations of cerebral neurotransmitters and should be further explored (Bartlett & Eaton, 2004; Souza et al., 2019; White et al., 2020). Equally, the FAO is based in the hypothalamus (Lam et al., 2005). Of note, MDD is known to be related with hypothalamic and astroglial abnormalities (Malhi & Mann, 2018). Therefore, MDE could be related to FAO dysregulation in the brain. Moreover,

during stress or cerebral diseases, there is an increased hepatic production of ketone bodies by FAO upregulation to support brain metabolism (Jensen et al., 2020; McGarry et al., 1975). Hence, the observed FAO upregulation in MDD could be systemic, as suggested by plasma modifications of medium- and long-chain acylcarnitines (Supplemental Figure S1) (Saiki et al., 2017). However, FAO upregulation leads to increased oxidative stress and inflammation characterized by a production of reactive oxygen species (Jensen et al., 2020; White et al., 2020), which could maintain the MDD.

The present study has some limitations. First, there were differences with respect to socio-demographic characteristics and biological parameters between MDE patients and HCs. Furthermore, patients were treated with different antidepressant classes. Thus, the models used were adjusted on these potentially confounding factors. Second, data regarding food intake were not evaluated, though it could influence acylcarnitine concentrations. However, we showed in a previous analysis of the same cohorts an increase in plasma L-carnitine (C0) levels in depressed patients compared to HCs (Ait Tayeb et al., 2021). This result does not suggest a deficiency in total carnitine levels (L-carnitine and acylcarnitines) in depressed patients, but rather a change in metabolomic profiles. Even if a decreased appetite is observed in MDE, the constant levels of total carnitines argue against acylcarnitine deficiency in the food intake of depressed patients, and observed abnormalities were in line with FAO disturbances (Reuter & Evans, 2012). Third, some metabolite levels were below the LLOQ and were either imputed for analysis or were analyzed as qualitative variables. Fourth, targeted metabolomic profiles of acylcarnitines were performed instead of a large-scale metabolomic profile. However, this allowed for the study of a specific pathway with a clear rationale, the FAO. Moreover, acylcarnitines are currently used in daily practice and could have earlier clinical implications after replication and determination of specific pathologic thresholds adapted for MDD. Finally, the attrition rate was high and could limit the power of the study. However, it is close to those of other similar cohorts, like the STAR*D cohort (Trivedi et al., 2006).

This study has several strengths. First, the number of MDE patients compared to controls is the largest to assess the whole metabolomic profile of plasma acylcarnitines. This sample confers a reasonable confidence and generalizability of the results. Second, it is also a naturalistic study of “real-life” patients, which reduces the gap between research and practice. Third, it offers the first extensive quantification of plasma acylcarnitine metabolomic profiles in depressed patients assessed in a central laboratory with controlled sampling and pre-analytical procedures. Hence, it provides a reliable picture of FAO in depressed patients. Finally, to the best of our knowledge, it is the first case-control study exploring the whole

plasma metabolomic profiles of acylcarnitines in MDE in the context of MDD before and after antidepressant treatment.

To conclude, this study is the largest to explore the association between acylcarnitine metabolomic profiles, major depression, and long-term outcome after treatment. It provides new insights into the biological mechanisms of major depression. MDE in the context of MDD is associated with lower levels of plasma medium- and long-chain acylcarnitines, which are normalized after treatment. These results suggest an implication of FAO in MDD and should be further investigated.

FUNDING STATEMENT

This work was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) from the French Ministry of Health (AOM06022: PC and AOM09122: EC); and the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (P060219: EC).

ACKNOWLEDGMENTS

Centre de Ressources Biologiques Paris-Saclay (CRB PARIS SACLAY) for the METADAP biobank's storage (BRIF Number: BB-0033-00089).

CONFLICT OF INTEREST

Abd El Kader AIT TAYEB, Romain COLLE, Kenneth CHAPPELL, Khalil EL-ASMAR, Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN, Séverine TRABADO, Phillipe CHANSON, Bruno FEVE, Laurent BECQUEMONT, Céline VERSTUYFT, and Emmanuelle CORRUBLE had no conflict of interest to disclose.

Denis J. DAVID serves as a consultant for Lundbeck Inc, received compensation from Lundbeck and named on non-provisional patent applications for the prophylactic use of RS67333 against stress-related psychiatric disorders.

REFERENCES

- Ahmed, A. T., MahmoudianDehkordi, S., Bhattacharyya, S., Arnold, M., Liu, D., Neavin, D., ... Kaddurah-Daouk, R. (2020). Acylcarnitine metabolomic profiles inform clinically-defined major depressive phenotypes. *Journal of Affective Disorders*, 264, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.122>
- Ait Tayeb, A. E. K., Colle, R., El-Asmar, K., Chappell, K., Acquaviva-Bourdain, C., David, D. J., ... Corruble, E. (2021). Plasma acetyl- L -carnitine and L -carnitine in major depressive episodes: A case–control study before and after treatment. *Psychological Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S003329172100413X>
- Bartlett, K., & Eaton, S. (2004). Mitochondrial beta-oxidation. *European Journal of Biochemistry*, 271(3), 462–469. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03947.x>
- Cassol, E., Misra, V., Morgello, S., Kirk, G. D., Mehta, S. H., & Gabuzda, D. (2015). Altered Monoamine and Acylcarnitine Metabolites in HIV-Positive and HIV-Negative Subjects With Depression. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 69(1), 18–28. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000551>

- Chanson, P., Arnoux, A., Mavromati, M., Brailly-Tabard, S., Massart, C., Young, J., ... for the VARIETE Investigators. (2016). Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(9), 3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
- Chen, S., Wei, C., Gao, P., Kong, H., Jia, Z., Hu, C., ... Xu, G. (2014). Effect of *Allium macrostemon* on a rat model of depression studied by using plasma lipid and acylcarnitine profiles from liquid chromatography/mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *89*, 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.10.045>
- Colle, R., Masson, P., Verstuyft, C., Fève, B., Werner, E., Boursier-Neyret, C., ... Becquemont, L. (2020). Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: A case–control study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *74*(2), 112–117. <https://doi.org/10.1111/pcn.12944>
- Corruble, E., El Asmar, K., Trabado, S., Verstuyft, C., Falissard, B., Colle, R., ... Becquemont, L. (2015). Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: Results of the METADAP cohort. *World Psychiatry*, *14*(3), 366–367. <https://doi.org/10.1002/wps.20260>
- Dambrova, M., Makrecka-Kuka, M., Kuka, J., Vilskersts, R., Nordberg, D., Attwood, M. M., ... Schiöth, H. B. (2022). Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacological Reviews*, *74*(3), 506–551. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000408>
- Frye, R. E., Melnyk, S., & MacFabe, D. F. (2013). Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*, *3*(1), e220–e220. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.143>
- Giménez-Palomo, A., Dodd, S., Anmella, G., Carvalho, A. F., Scaini, G., Quevedo, J., ... Berk, M. (2021). The Role of Mitochondria in Mood Disorders: From Physiology to Pathophysiology and to Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 546801. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.546801>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *23*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hamilton, P. J., Chen, E. Y., Tolstikov, V., Peña, C. J., Picone, J. A., Shah, P., ... Nestler, E. J. (2020). Chronic stress and antidepressant treatment alter purine metabolism and beta oxidation within mouse brain and serum. *Scientific Reports*, *10*(1), 18134. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75114-5>
- Horgusluoglu, E., Neff, R., Song, W., Wang, M., Wang, Q., Arnold, M., ... the Alzheimer Disease Metabolomics Consortium. (2021). Integrative metabolomics-genomics approach reveals key metabolic pathways and regulators of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, alz.12468. <https://doi.org/10.1002/alz.12468>
- Houten, S. M., & Wanders, R. J. A. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *33*(5), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>
- Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), 8767. <https://doi.org/10.3390/ijms21228767>
- Kriisa, K., Leppik, L., Balõtsõev, R., Ottas, A., Soomets, U., Koido, K., ... Zilmer, M. (2017). Profiling of Acylcarnitines in First Episode Psychosis before and after Antipsychotic Treatment. *Journal of Proteome Research*, *16*(10), 3558–3566. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00279>

- Kubota, Y., Goto, T., Hagiya, Y., Chohnan, S., & Toyoda, A. (2016). Decreased hepatic contents of coenzyme A molecular species in mice after subchronic mild social defeat stress. *Stress*, *19*(2), 192–197. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1137558>
- Lam, T. K. T., Schwartz, G. J., & Rossetti, L. (2005). Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nature Neuroscience*, *8*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1038/nn1456>
- Lehmann, R., Zhao, X., Weigert, C., Simon, P., Fehrenbach, E., Fritsche, J., ... Niess, A. M. (2010). Medium Chain Acylcarnitines Dominate the Metabolite Pattern in Humans under Moderate Intensity Exercise and Support Lipid Oxidation. *PLoS ONE*, *5*(7), e11519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011519>
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*(7113), 787–795. <https://doi.org/10.1038/nature05292>
- Liu, X., Zheng, P., Zhao, X., Zhang, Y., Hu, C., Li, J., ... Xu, G. (2015). Discovery and Validation of Plasma Biomarkers for Major Depressive Disorder Classification Based on Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research*, *14*(5), 2322–2330. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00144>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, *392*(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Mallinckrodt, C. H., Sanger, T. M., Dubé, S., DeBrotta, D. J., Molenberghs, G., Carroll, R. J., ... Tollefson, G. D. (2003). Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 754–760. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01867-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01867-X)
- McGarry, J. D., Robles-Valdes, C., & Foster, D. W. (1975). Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *72*(11), 4385–4388. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.11.4385>
- Merritt II, J. L., Norris, M., & Kanungo, S. (2018). Fatty acid oxidation disorders. *Annals of Translational Medicine*, *6*(24), 473–473. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.57>
- Mocking, R. J. T., Naviaux, J. C., Li, K., Wang, L., Monk, J. M., Bright, A. T., ... Naviaux, R. K. (2021). Metabolic features of recurrent major depressive disorder in remission, and the risk of future recurrence. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01182-w>
- Moore, C. M., Christensen, J. D., Lafer, B., Fava, M., & Renshaw, P. F. (1997). Lower Levels of Nucleoside Triphosphate in the Basal Ganglia of Depressed Subjects: A Phosphorous-31 Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry*, *154*(1), 116–118. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.1.116>
- Mukerji, S. S., Misra, V., Lorenz, D. R., Chettimada, S., Keller, K., Letendre, S., ... Gabuzda, D. (2021). Low Neuroactive Steroids Identifies a Biological Subtype of Depression in Adults with Human Immunodeficiency Virus on Suppressive Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, *223*(9), 1601–1611. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa104>
- Nasca, C., Bigio, B., Lee, F. S., Young, S. P., Kautz, M. M., Albright, A., ... Rasgon, N. (2018). Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(34), 8627–8632. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801609115>
- Pu, J., Liu, Y., Zhang, H., Tian, L., Gui, S., Yu, Y., ... Xie, P. (2021). An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *26*(8), 4265–4276. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0645-4>
- Reuter, S. E., & Evans, A. M. (2012). Carnitine and Acylcarnitines. *Clin Pharmacokinetics*, *51*(9), 553–572. <https://doi.org/10.1007/BF03261931>

- Rotroff, D. M., Corum, D. G., Motsinger-Reif, A., Fiehn, O., Bottrel, N., Drevets, W. C., ... Kaddurah-Daouk, R. (2016). Metabolomic signatures of drug response phenotypes for ketamine and esketamine in subjects with refractory major depressive disorder: New mechanistic insights for rapid acting antidepressants. *Translational Psychiatry*, 6(9), e894–e894. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.145>
- Rush, A. J., Kraemer, H. C., Sackeim, H. A., Fava, M., Trivedi, M. H., Frank, E., ... Schatzberg, A. F. (2006). Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 1841–1853. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301131>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., ... Keller, M. B. (2003). The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 573–583. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01866-8)
- Saiki, S., Hatano, T., Fujimaki, M., Ishikawa, K.-I., Mori, A., Oji, Y., ... Hattori, N. (2017). Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient β -oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 7328. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06767-y>
- Souza, D. G., Almeida, R. F., Souza, D. O., & Zimmer, E. R. (2019). The astrocyte biochemistry. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 95, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.04.002>
- The Mood Disorders Precision Medicine Consortium (MDPMC), MahmoudianDehkordi, S., Ahmed, A. T., Bhattacharyya, S., Han, X., Baillie, R. A., ... Kaddurah-Daouk, R. (2021). Alterations in acylcarnitines, amines, and lipids inform about the mechanism of action of citalopram/escitalopram in major depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 153. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01097-6>
- Trabado, S., Al-Salameh, A., Croixmarie, V., Masson, P., Corruble, E., Fève, B., ... Chanson, P. (2017). The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. *PLOS ONE*, 12(3), e0173615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173615>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... STAR*D Study Team. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Warren, B. E., Lou, P.-H., Lucchinetti, E., Zhang, L., Clanachan, A. S., Affolter, A., ... Lemieux, H. (2014). Early mitochondrial dysfunction in glycolytic muscle, but not oxidative muscle, of the fructose-fed insulin-resistant rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 306(6), E658-E667. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00511.2013>
- White, C. J., Lee, J., Choi, J., Chu, T., Scafidi, S., & Wolfgang, M. J. (2020). Determining the Bioenergetic Capacity for Fatty Acid Oxidation in the Mammalian Nervous System. *Molecular and Cellular Biology*, 40(10), e00037-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00037-20>
- Xie, X., Shen, Q., Yu, C., Xiao, Q., Zhou, J., Xiong, Z., ... Fu, Z. (2020). Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 200, 105607. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105607>
- Xue, S., Zhou, C., Xue, F., Liu, L., Cai, Y., Luo, J., ... Peng, Z. (2020). The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation and fluoxetine on the brain lipidome in a rat model of

- chronic unpredictable stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 102, 109946. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109946>
- Yang, X., Sun, L., Zhao, A., Hu, X., Qing, Y., Jiang, J., ... Wan, C. (2017). Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: A targeted metabolomics study. *Translational Psychiatry*, 7(7), e1176–e1176. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.152>
- Zacharias, H. U., Hertel, J., Johar, H., Pietzner, M., Lukaschek, K., Atasoy, S., ... Ladwig, K.-H. (2021). A metabolome-wide association study in the general population reveals decreased levels of serum laurycarnitine in people with depression. *Molecular Psychiatry*, 26, 7373–7383. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01176-0>

TABLES AND FIGURES

	Healthy controls	Depressed patients	p
Subject characteristics			
Number of subjects (n)	893	460	<0.00001
Age (years) (m(SD))	39.8 (18.6)	46.0 (13.0)	<0.00001
Women (n (%))	436 (48.8)	315 (68.6)	<0.00001
BMI (kg/m ²) (m(SD))	23.1 (2.4)	24.1 (5.0)	<0.00001
Lipidic and glycemc profiles			
Total cholesterol (mmol/l (SD))	4.94 (1.12)	5.17 (1.14)	<0.00001
Glycemia (mmol/l (SD))	4.68 (0.60)	5.00 (1.07)	<0.00001
MDD characteristics			
MDD onset (years (m(SD)))	-	35.4 (14.4)	
Recurrent MDD (n (%))	-	362 (74.0)	
HDRS-17 at baseline (m(SD))	-	24.0 (4.5)	
MDD treatment (n (%))			
SSRI	-	175 (38.0)	
SNRI	-	177 (38.5)	
TCA	-	38 (8.3)	
Others	-	70 (15.2)	

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of healthy controls and depressed patients at baseline. Student's t-tests were performed to compared healthy controls and depressed patients – BMI: Body mass index – MDD: Major depressive disorder – HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale 17-Items – n: number of subjects – SD: Standard deviation.

Metabolites	Abbreviations	Type of analyses	
		Quantitative	Qualitative
Short chain acylcarnitines			
Propionylcarnitine	C3	+	
Hydroxypropionylcarnitine	C3-OH		+
Propenoylcarnitine	C3:1		+
Butyrylcarnitine	C4	+	
Hydroxybutyrylcarnitine /Malonylcarnitine	C4-OH (C3-DC)	+	
Butenylcarnitine	C4:1		+
Valerylcarnitine	C5	+	
Glutaryl carnitine /Hydroxyhexanoylcarnitine	C5-DC (C6-OH)		+
Methylglutaryl carnitine	C5-M-DC		+
Hydroxyvalerylcarnitine	C5-OH (C3-DC-		+
/Methylmalonylcarnitine	M)		
Tiglylcarnitine	C5:1		+
Glutaconylcarnitine	C5:1-DC		+
Medium chain acylcarnitines			
Hexanoylcarnitine	C6 (C4:1-DC)	+	
Hexenoylcarnitine	C6:1		+
Pimeloylcarnitine	C7-DC		+
Octanoylcarnitine	C8		+
Nonaylcarnitine	C9	+	
Decanoylcarnitine	C10	+	
Decenoylcarnitine	C10:1		+
Decadienylcarnitine	C10:2		+
Laurylcarnitine /Dodecanoylcarnitine	C12		+
Dodecanedioylcarnitine	C12-DC		+
Dodecenoylcarnitine	C12:1		+
Long chain acylcarnitines			
Tetradecanoylcarnitine	C14		+
Tetradecenoylcarnitine	C14:1	+	
Hydroxytetradecenoylcarnitine	C14:1-OH		+
Tetradecadienylcarnitine	C14:2		+
Hydroxytetradecadienylcarnitine	C14:2-OH		+
Palmitoylcarnitine /Hexadecanoylcarnitine	C16	+	
Hydroxyhexadecanoylcarnitine	C16-OH		+
Hexadecenoylcarnitine	C16:1		+
Hydroxyhexadecenoylcarnitine	C16:1-OH		+
Hexadecadienylcarnitine	C16:2		+
Hydroxyhexadecadienylcarnitine	C16:2-OH		+
Stearoylcarnitine / Octadecanoylcarnitine	C18	+	
Oleoylcarnitine/ Octadecenoylcarnitine	C18:1	+	
Hydroxyoctadecenoylcarnitine	C18:1-OH		+
Octadecadienylcarnitine	C18:2	+	

Table 2. The 38 acylcarnitines studied. Abbreviations were the name of acylcarnitines in the form “C(n)” – Quantitative analyses were performed for metabolites with <40% of measurements under the lower limit of quantification in healthy controls and depressed patients at baseline, 3 months, and 6 months – Qualitative analyses were performed for other metabolites.

	Coefficient (change/months)	95CI	p
Short chain acylcarnitines			
C3	0.006	[-0.003 – 0.015]	0.22
C4	0.019	[0.008 – 0.029]	0.0006
C4-OH	-0.026	[-0.043 – -0.010]	0.002
C5	0.007	[-0.004 – 0.018]	0.19
Medium chain acylcarnitines			
C6	0.031	[0.017 – 0.045]	1.3E-5
C9	0.030	[0.017 – 0.043]	8.0E-6
C10	0.063	[0.046 – 0.081]	1.6E-12
Long chain acylcarnitines			
C14:1	0.050	[0.038 – 0.061]	<2E-16
C16	0.020	[0.011 – 0.030]	1.7E-5
C18	0.022	[0.012 – 0.032]	1.8E-5
C18:1	0.006	[-0.005 – 0.017]	0.29
C18:2	0.004	[-0.007 – 0.014]	0.50

Table 3. Mixed model analyses for repeated measures for plasma levels of acylcarnitines in depressed patients over time. Mixed model analyses were adjusted for age, gender, BMI at baseline, HDRS at baseline, blood total cholesterol at baseline, glycemia at baseline and antidepressant class – Metabolite concentrations were log₂ transformed – CI: Confidence interval – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – **Bold p-value:** Significance after Bonferroni corrections.

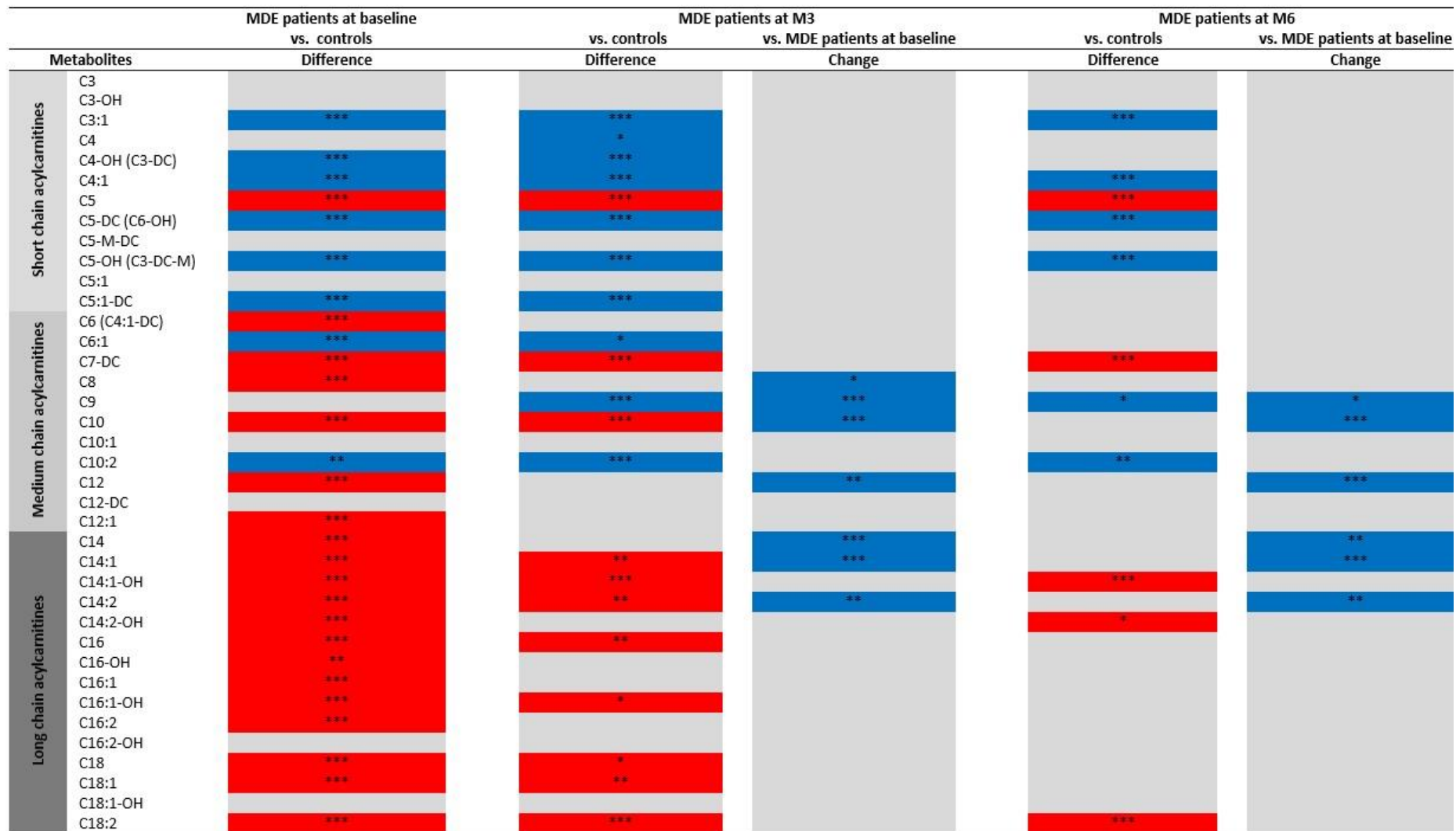


Figure 1. Plasma levels of acylcarnitines in healthy controls and in depressed patients during the follow-up. Logistic regression adjusted for age, gender, BMI, HDRS score, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed for qualitative variables – Linear regression adjusted for age, gender, BMI, HDRS scores, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed for quantitative variables – MDE: Major depressive episode – M3: at 3 months – M6: at 6 months – Metabolite abbreviations and quantitative/qualitative variables are defined in Table 2 – ■: Statistically lower/decreased – ■: Statistically higher/increased – □: No statistical difference – *: Significance after Bonferroni corrections (p<0.00131) – **: p<0.0001 – ***: p<0.00001.

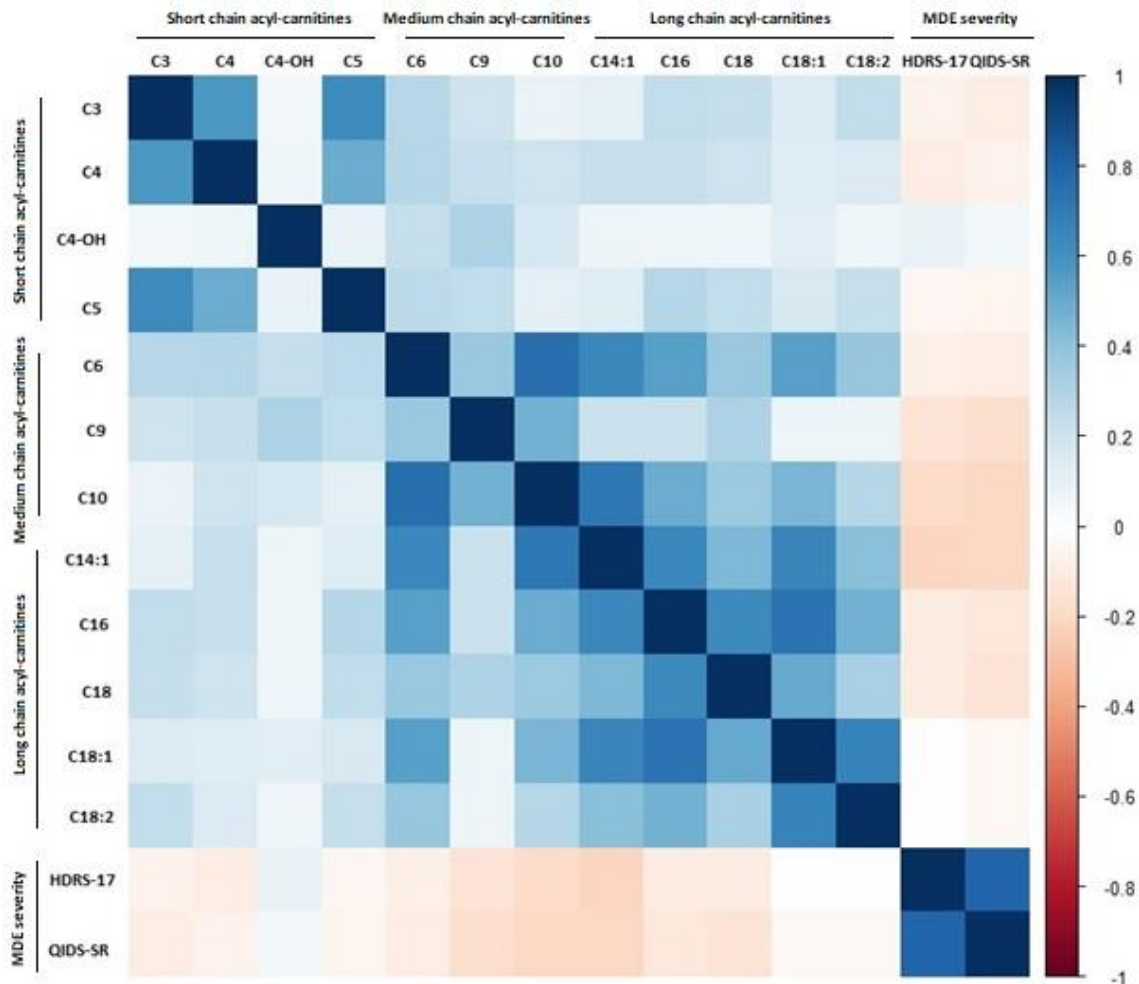


Figure 2. Correlation plot of acylcarnitines and depression severity in depressed patients. Blue represents positive correlations and red represents negative correlations – Acylcarnitine concentrations were \log_2 transformed – The first cluster (C3, C4, C4-OH, C5) was short-chain acylcarnitines – The second cluster (C6, C9, C10, C14:1, C16, C18, C18:1, C18:2) was medium- and long-chain acylcarnitines – The third cluster (HDRS-17, QIDS-SR) was scales of depression severity – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – MDE: Major depressive episode – HDRS-17: 17-item Hamilton Depression Rating Scale – QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report.

SUPPLEMENTAL DATA

Antidepressant drugs	Patients (n (%))
SSRI	175 (38.0)
Paroxetine	28 (6.1)
Fluoxetine	12 (2.6)
Escitalopram	74 (16.1)
Citalopram	44 (9.6)
Sertraline	17 (3.7)
SNRI	177 (38.5)
Duloxetine	14 (3.0)
Venlafaxine	162 (35.2)
Milnacipran	1 (0.2)
TCA	38 (8.3)
Clomipramine	31 (6.7)
Amoxapine	1 (0.2)
Amitriptyline	5 (1.1)
Imipramine	1 (0.2)
Others	70 (15.2)
Mianserine	5 (1.1)
Mirtazapine	23 (5.0)
Tianeptine	2 (0.4)
Iproniazid	5 (1.1)
Moclobemide	1 (0.2)
Agomelatine	12 (2.6)
Physical treatment (ECT or rTMS)	22 (4.8)

Supplemental Table S1. Antidepressant treatment received by patients in the METADAP cohort. SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors – TCA: Tricyclic Antidepressant – ECT: Electroconvulsive therapy – rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Simulation.

	Healthy controls (n=893)	MDE patients at baseline (n=460)	MDE patients at M3 (n=238)	MDE patients at M6 (n=173)
Metabolites	Values (m(SD))	Values (m(SD))	Values (m(SD))	Values (m(SD))
Short chain acylcarnitines				
C3	0.34 (0.10)	0.35 (0.13)	0.36 (0.14)	0.35 (0.12)
C4	0.22 (0.09)	0.23 (0.13)	0.26 (0.19)	0.25 (0.12)
C4-OH	0.04 (0.02)	0.05 (0.02)	0.04 (0.02)	0.04 (0.03)
C5	0.14 (0.04)	0.13 (0.04)	0.13 (0.05)	0.13 (0.05)
Medium chain acylcarnitines				
C6	0.06 (0.02)	0.05 (0.02)	0.06 (0.03)	0.06 (0.02)
C9	0.08 (0.03)	0.08 (0.03)	0.09 (0.03)	0.09 (0.03)
C10	0.32 (0.14)	0.22 (0.11)	0.27 (0.13)	0.28 (0.13)
Long chain acylcarnitines				
C14:1	0.13 (0.04)	0.10 (0.04)	0.12 (0.14)	0.12 (0.04)
C16	0.11 (0.03)	0.09 (0.03)	0.10 (0.03)	0.10 (0.02)
C18	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)
C18:1	0.12 (0.03)	0.11 (0.04)	0.11 (0.03)	0.11 (0.03)
C18:2	0.05 (0.02)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)

Supplemental Table S2. Plasma concentration values of acylcarnitines in healthy controls and MDE patients during follow-up. M3: at 3 months – M6: at 6 months – m: mean – SD: Standard deviation – Metabolite concentrations were not log₂ transformed to facilitate comparison with laboratory standards – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – Values are in μM .

Metabolites	MDE patients at baseline vs. Healthy controls		MDE patients at M3 vs. Healthy controls		MDE patients at M6 vs. Healthy controls	
	Estimated difference (SE)	p	Estimated difference (SE)	p	Estimated difference (SE)	p
Short chain acylcarnitines						
C3	0.02 (0.02)	0.31	0.05 (0.03)	0.07	0.00 (0.03)	0.93
C4	0.03 (0.03)	0.36	0.17 (0.04)	0.0002	0.12 (0.05)	0.01
C4-OH	0.26 (0.03)	9.4E-15	0.17 (0.04)	4.5E-5	0.08 (0.05)	0.08
C5	-0.19 (0.02)	1.4E-14	-0.17 (0.03)	1.5E-7	-0.18 (0.04)	6.5E-7
Medium chain acylcarnitines						
C6	-0.24 (0.03)	5.5E-14	-0.07 (0.04)	0.11	-0.08 (0.05)	0.09
C9	-0.04 (0.03)	0.20	0.16 (0.04)	5.5E-6	0.15 (0.04)	0.0002
C10	-0.58 (0.04)	<2E-16	-0.25 (0.05)	1.7E-7	-0.17 (0.05)	0.002
Long chain acylcarnitines						
C14:1	-0.40 (0.03)	<2E-16	-0.15 (0.03)	1.4E-5	-0.09 (0.04)	0.03
C16	-0.24 (0.02)	<2E-16	-0.15 (0.03)	7.4E-9	-0.12 (0.03)	5.4E-5
C18	-0.17 (0.02)	1.6E-14	-0.10 (0.03)	0.0006	-0.05 (0.03)	0.15
C18:1	-0.15 (0.03)	4.1E-9	-0.14 (0.03)	1.5E-5	-0.09 (0.03)	0.02
C18:2	-0.26 (0.03)	<2E-16	-0.26 (0.04)	3.8E-11	-0.20 (0.04)	8.9E-6

Supplemental Table S3. Difference of plasma levels of acylcarnitines between healthy controls and MDE patients during the follow-up. Linear regression adjusted for age, gender, total blood cholesterol, glycemia and BMI were performed – M3: at 3 months – M6: at 6 months – SE: Standard error – Metabolite concentrations were log2 transformed – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – **Bold p-value:** Significance after Bonferroni corrections. As reported in table 1 and in the “Material and methods” section, these acylcarnitine species were analyzed as quantitative variables.

Metabolites	Healthy controls (n=893)	MDE patients at baseline (n=460)	p-value	MDE patients at M3 (n=238)	p-value Control	p-value Baseline	MDE patients at M6 (n=173)	p-value Control	p-value Baseline
Short chain acylcarnitines									
C3-OH (%(n))	99.9 (892)	99.3 (457)	0.99	97.9 (233)	0.99	0.15	98.8 (171)	0.88	0.60
C3:1 (%(n))	98.0 (875)	79.6 (366)	<2E-16	77.7 (185)	<2E-16	0.40	80.3 (139)	1.4E-11	0.63
C4:1 (%(n))	88.9 (794)	60.2 (277)	<2E-16	65.1 (155)	4.6E-15	0.35	61.8 (107)	3.3E-12	0.58
C5-DC (%(n))	70.9 (632)	50.4 (232)	2.9E-13	48.3 (115)	2.0E-12	0.35	53.2 (92)	2.7E-6	0.51
C5-M-DC (%(n))	89.9 (802)	85.0 (391)	0.03	84.5 (201)	0.02	0.89	86.7 (150)	0.31	0.54
C5-OH (%(n))	75.1 (669)	42.2 (194)	<2E-16	42.9 (102)	<2E-16	0.76	44.5 (77)	1.8E-13	0.67
C5:1 (%(n))	98.5 (879)	94.8 (436)	0.002	95.8 (228)	0.01	0.51	96.0 (166)	0.14	0.35
C5:1-DC (%(n))	92.2 (822)	80.2 (369)	3.1E-8	80.3 (191)	6.9E-9	0.79	82.7 (143)	0.004	0.18
Medium chain acylcarnitines									
C6:1 (%(n))	92.7 (828)	83.3 (383)	3.2E-6	85.3 (203)	0.0004	0.67	86.1 (149)	0.02	0.28
C7-DC (%(n))	41.4 (370)	79.1 (364)	<2E-16	70.1 (167)	1.5E-10	0.04	75.1 (130)	1.1E-9	0.48
C8 (%(n))	38.0 (339)	51.3 (236)	8.3E-8	33.2 (79)	0.33	0.0002	36.4 (63)	0.55	0.005
C10:1 (%(n))	86.8 (775)	91.1 (419)	0.05	84.9 (202)	0.46	0.04	88.4 (153)	0.77	0.26
C10:2 (%(n))	97.4 (870)	92.8 (427)	0.0001	89.5 (213)	5.4E-6	0.14	90.8 (157)	9.2E-5	0.24
C12 (%(n))	47.7 (426)	72.4 (333)	3.7E-15	51.7 (123)	0.49	4.5E-5	48.0 (83)	0.33	1.9E-6
C12-DC (%(n))	100 (893)	100 (460)	-	100 (238)	-	-	100 (174)	-	-
C12:1 (%(n))	77.5 (692)	92.8 (427)	3.7E-9	88.7 (211)	0.02	0.10	90.2 (156)	0.01	0.38
Long chain acylcarnitines									
C14 (%(n))	51.1 (456)	78.5 (361)	<2E-16	56.3 (134)	0.13	3.1E-7	59.0 (102)	0.04	0.0001
C14:1-OH (%(n))	56.4 (504)	94.8 (436)	<2E-16	89.1 (212)	9.9E-15	0.01	91.3 (158)	3.2E-12	0.30
C14:2 (%(n))	12.3 (110)	42.0 (193)	<2E-16	24.8 (59)	0.0001	0.0001	20.8 (36)	0.13	2.9E-5
C14:2-OH (%(n))	78.9 (704)	92.4 (425)	7.5E-8	89.1 (212)	0.02	0.09	93.6 (162)	0.0002	0.39
C16-OH (%(n))	89.1 (796)	95.7 (440)	0.0001	95.8 (228)	0.003	0.97	97.1 (168)	0.004	0.41
C16:1 (%(n))	84.3 (753)	93.0 (428)	2.2E-6	89.5 (213)	0.03	0.31	92.5 (160)	0.03	0.82
C16:1-OH (%(n))	74.5 (665)	90.9 (418)	3.6E-10	88.7 (211)	0.0003	0.28	87.3 (151)	0.002	0.32
C16:2 (%(n))	78.9 (705)	90.7 (417)	1.5E-7	86.1 (205)	0.07	0.06	89.6 (155)	0.01	0.77
C16:2-OH (%(n))	100 (893)	98.5 (7)	0.99	99.2 (236)	1.00	0.57	100 (173)	1.00	0.99
C18:1-OH (%(n))	99.9 (892)	99.3 (457)	0.08	99.6 (237)	0.15	0.89	100 (173)	1.00	1.00

Supplemental Table S4. Numbers of subjects under the lower limit of quantification for acylcarnitines in healthy controls and MDD patients during the follow-up. Logistic regression adjusted for age, gender, BMI, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed – MDE: Major depressive episode – M3: at 3 months – M6: at 6 months – n: number of subjects – P control: compared to healthy controls – P baseline: compared to MDE patients at baseline – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – **Bold p-value:** Significance after Bonferroni corrections. As reported in table 1 and in the “Material and methods” section, these acylcarnitine species were analyzed as qualitative variables.

Metabolites	rho	p	Adjusted-p
Correlation with HDRS total score			
C3	-0.079	0.02	0.21
C4	-0.099	0.003	0.02
C4-OH	0.110	0.001	0.02
C5	-0.058	0.09	0.65
C6	-0.105	0.002	0.02
C9	-0.141	3.1E-5	2.9E-5
C10	-0.201	2.3E-9	3.9E-7
C14:1	-0.247	1.9E-13	1.1E-7
C16	-0.116	0.0006	0.05
C18	-0.129	0.0001	0.01
C18:1	-0.015	0.67	0.62
C18:2	-0.006	0.86	0.84
Correlation with QIDS-SR total score			
C3	-0.092	0.008	0.02
C4	-0.065	0.06	0.13
C4-OH	0.084	0.01	0.24
C5	-0.049	0.15	0.64
C6	-0.099	0.004	0.007
C9	-0.169	7.2E-7	1.7E-6
C10	-0.206	1.5E-9	5.4E-9
C14:1	-0.215	2.4E-10	1.2E-8
C16	-0.133	1.0E-4	0.003
C18	-0.165	1.5E-6	0.0002
C18:1	-0.042	0.22	0.28
C18:2	-0.041	0.23	0.49

Supplemental Table S5. Correlation between HDRS total score, QIDS-SR total score and plasma acylcarnitine levels in depressed patients at baseline, M3 and M6. Spearman's correlation tests were performed for bivariate analyses – Linear regressions adjusted for age, gender, BMI, blood total cholesterol and glycemia were performed for multivariate analyses – Acylcarnitine concentrations were log2 transformed – HDRS: Hamilton Depression Rating Scale – QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self-Report – **Bold p-value:** Significance after Bonferroni corrections.

Metabolites	MDE patients at M3 vs. MDE patients at baseline		MDE patients at M6 vs. MDE patients at baseline	
	Estimated change (SE)	p	Estimated change (SE)	p
Short chain acylcarnitines				
C3	0.01 (0.01)	0.39	-0.00 (0.01)	0.83
C4	0.04 (0.02)	0.01	0.01 (0.01)	0.15
C4-OH	-0.03 (0.02)	0.05	-0.03 (0.01)	0.002
C5	0.01 (0.01)	0.61	-0.00 (0.01)	0.93
Medium chain acylcarnitines				
C6	0.04 (0.01)	0.003	0.02(0.01)	0.03
C9	0.06 (0.01)	7.9E-6	0.03 (0.01)	0.0005
C10	0.09 (0.02)	7.7E-7	0.05 (0.01)	2.7E-7
Long chain acylcarnitines				
C14:1	0.06 (0.01)	5.6E-7	0.04 (0.01)	5.7E-8
C16	0.01 (0.01)	0.19	0.01 (0.01)	0.10
C18	0.02 (0.01)	0.12	0.01 (0.01)	0.02
C18:1	-0.01 (0.01)	0.44	0.00 (0.01)	0.96
C18:2	-0.01 (0.01)	0.60	0.00 (0.01)	0.93

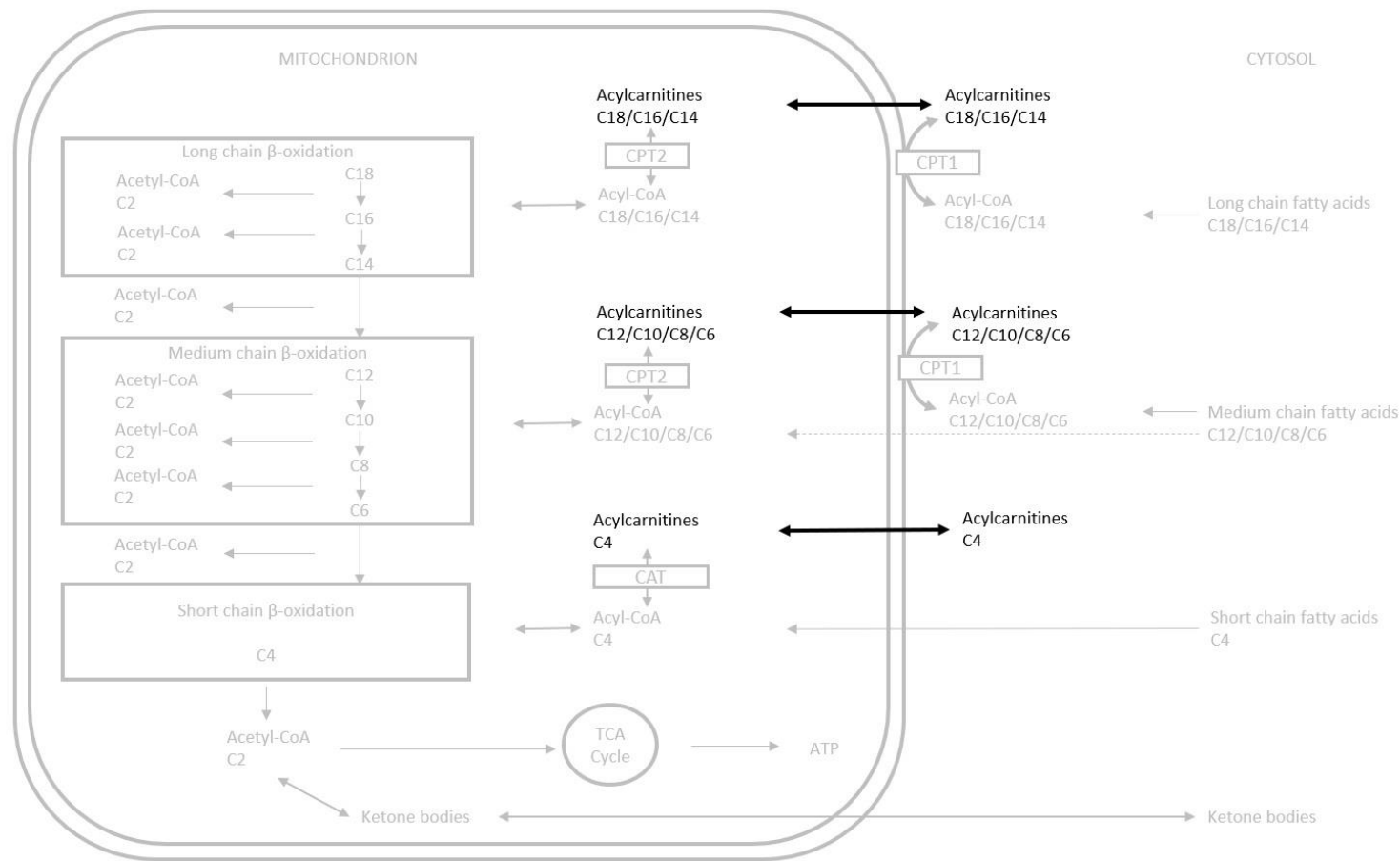
Supplemental Table S6. Changes of plasma levels of acylcarnitines in depressed patients during the follow-up. Linear regression adjusted for age, gender, BMI, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed – M3: at 3 months – M6: at 6 months – SE: Standard error – Metabolite concentrations were log2 transformed – Metabolite abbreviations are defined in Table 2 – **Bold p-value:** Significance after Bonferroni corrections

Metabolites	Responders vs. non-responders at M3		Remitters vs. non-remitters at M3	
	Estimated difference (SE)	p	Estimated difference (SE)	p
Acylcarnitines at baseline				
C3	-0.15 (0.30)	0.63	-0.03 (0.33)	0.92
C4	-0.50 (0.22)	0.02	-0.17 (0.24)	0.48
C4-OH	-0.18 (0.22)	0.41	-0.04 (0.24)	0.86
C5	-0.13 (0.32)	0.69	0.05 (0.35)	0.89
C6	-0.13 (0.27)	0.63	-0.68 (0.31)	0.03
C9	0.03 (0.27)	0.92	0.35 (0.30)	0.25
C10	-0.19 (0.22)	0.40	-0.12 (0.25)	0.63
C14:1	-0.31 (0.34)	0.37	-0.24 (0.38)	0.52
C16	0.34 (0.39)	0.39	-0.40 (0.43)	0.35
C18	0.25 (0.34)	0.46	0.12 (0.37)	0.74
C18:1	-0.08 (0.30)	0.80	-0.36 (0.33)	0.28
C18:2	-0.44 (0.33)	0.18	-0.43 (0.36)	0.22
Acylcarnitines at M3				
C3	0.20 (0.31)	0.52	-0.17 (0.34)	0.62
C4	-0.38 (0.21)	0.07	-0.21 (0.23)	0.36
C4-OH	-0.30 (0.22)	0.18	-0.28 (0.25)	0.27
C5	0.29 (0.30)	0.33	-0.09 (0.32)	0.77
C6	-0.61 (0.26)	0.02	-0.62 (0.29)	0.03
C9	-0.35 (0.31)	0.27	-0.05 (0.34)	0.88
C10	-0.47 (0.22)	0.03	-0.26 (0.24)	0.28
C14:1	-0.29 (0.33)	0.38	-0.36 (0.36)	0.32
C16	0.16 (0.38)	0.68	-0.73 (0.42)	0.08
C18	-0.02 (0.35)	0.96	-0.13 (0.37)	0.72
C18:1	-0.46 (0.33)	0.17	-0.64 (0.37)	0.08
C18:2	-0.49 (0.33)	0.14	-0.48 (0.34)	0.17

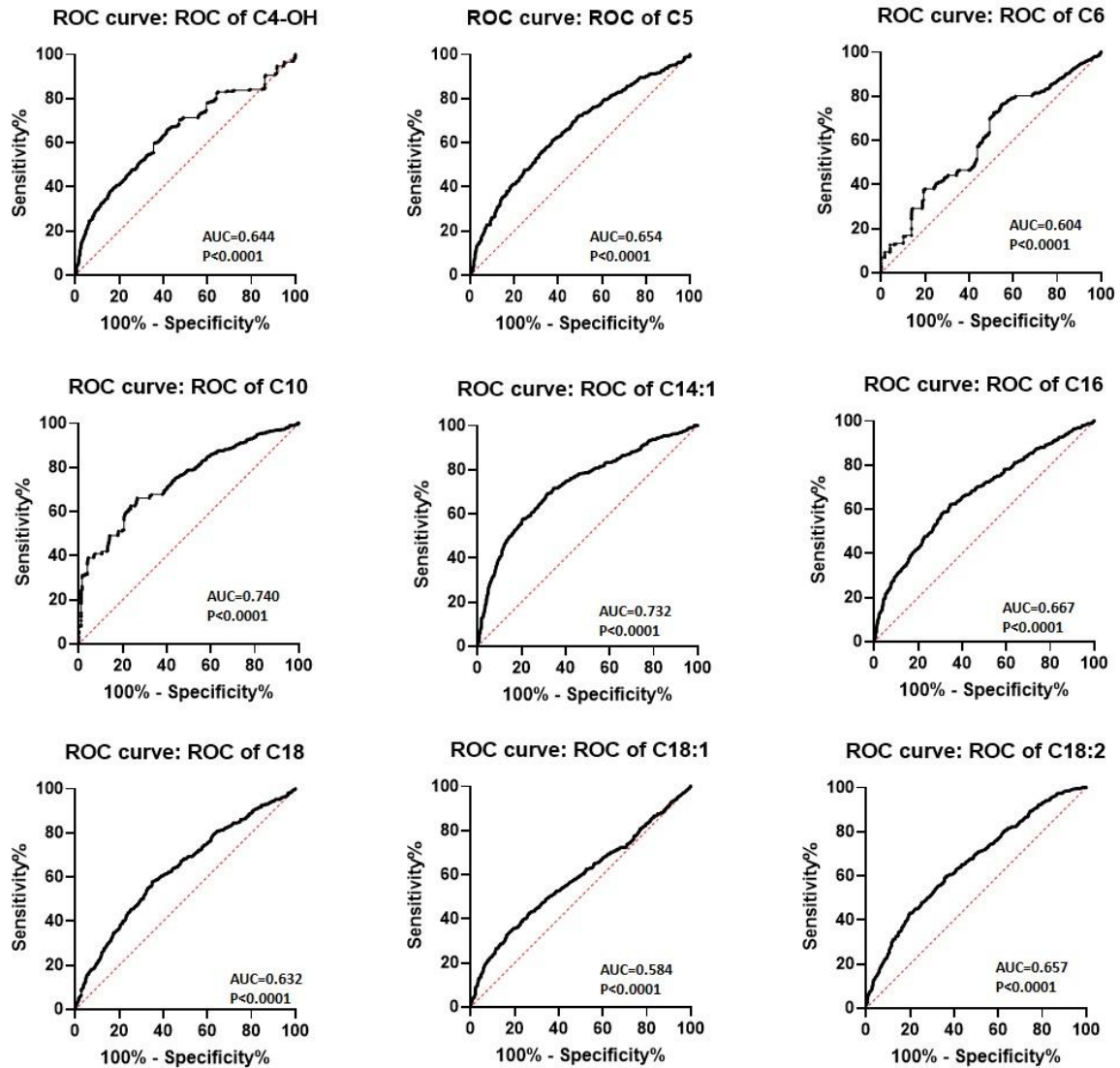
Supplemental Table S7. Acylcarnitine levels according to response and remission status at M3. Linear regression adjusted for age, gender, BMI, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed – Acylcarnitine concentrations were log2 transformed – M3: At 3 months – SE: Standard Error – Response was a decrease of at least 50% from baseline in the HDRS score – Remission was a HDRS score lower or equal to 7 – The absence of Bold P-value indicates the absence of significance after Bonferroni corrections.

Metabolites	Responders vs. non-responders at M6		Remitters vs. non-remitters at M6	
	Estimated difference (SE)	p	Estimated difference (SE)	p
Acylcarnitines at baseline				
C3	-0.20 (0.37)	0.59	0.27 (0.35)	0.45
C4	-0.05 (0.29)	0.87	0.26 (0.27)	0.33
C4-OH	-0.36 (0.29)	0.21	-0.40 (0.27)	0.14
C5	0.24 (0.41)	0.55	0.37 (0.39)	0.34
C6	-0.37 (0.34)	0.28	-0.39 (0.33)	0.24
C9	-0.16 (0.35)	0.66	-0.02 (0.32)	0.95
C10	0.11 (0.29)	0.70	-0.08 (0.29)	0.79
C14:1	0.13 (0.44)	0.76	0.02 (0.41)	0.96
C16	0.22 (0.51)	0.66	0.40 (0.48)	0.41
C18	0.31 (0.45)	0.49	0.07 (0.44)	0.88
C18:1	-0.04 (0.40)	0.92	0.19 (0.38)	0.61
C18:2	-0.27 (0.40)	0.51	-0.07 (0.38)	0.84
Acylcarnitines at M6				
C3	0.40 (0.42)	0.35	0.75 (0.40)	0.06
C4	-0.05 (0.31)	0.87	0.10 (0.29)	0.72
C4-OH	-0.02 (0.28)	0.92	0.27 (0.26)	0.31
C5	-0.21 (0.35)	0.54	0.18 (0.34)	0.59
C6	-0.23 (0.34)	0.51	0.13 (0.31)	0.68
C9	0.11 (0.37)	0.77	0.67 (0.36)	0.06
C10	0.02 (0.28)	0.95	0.08 (0.25)	0.75
C14:1	0.03 (0.44)	0.95	0.09 (0.41)	0.82
C16	0.15 (0.50)	0.77	0.70 (0.48)	0.14
C18	-0.26 (0.39)	0.51	0.64 (0.38)	0.09
C18:1	-0.92 (0.46)	0.05	-0.21 (0.40)	0.60
C18:2	-0.13 (0.40)	0.74	0.08 (0.37)	0.84

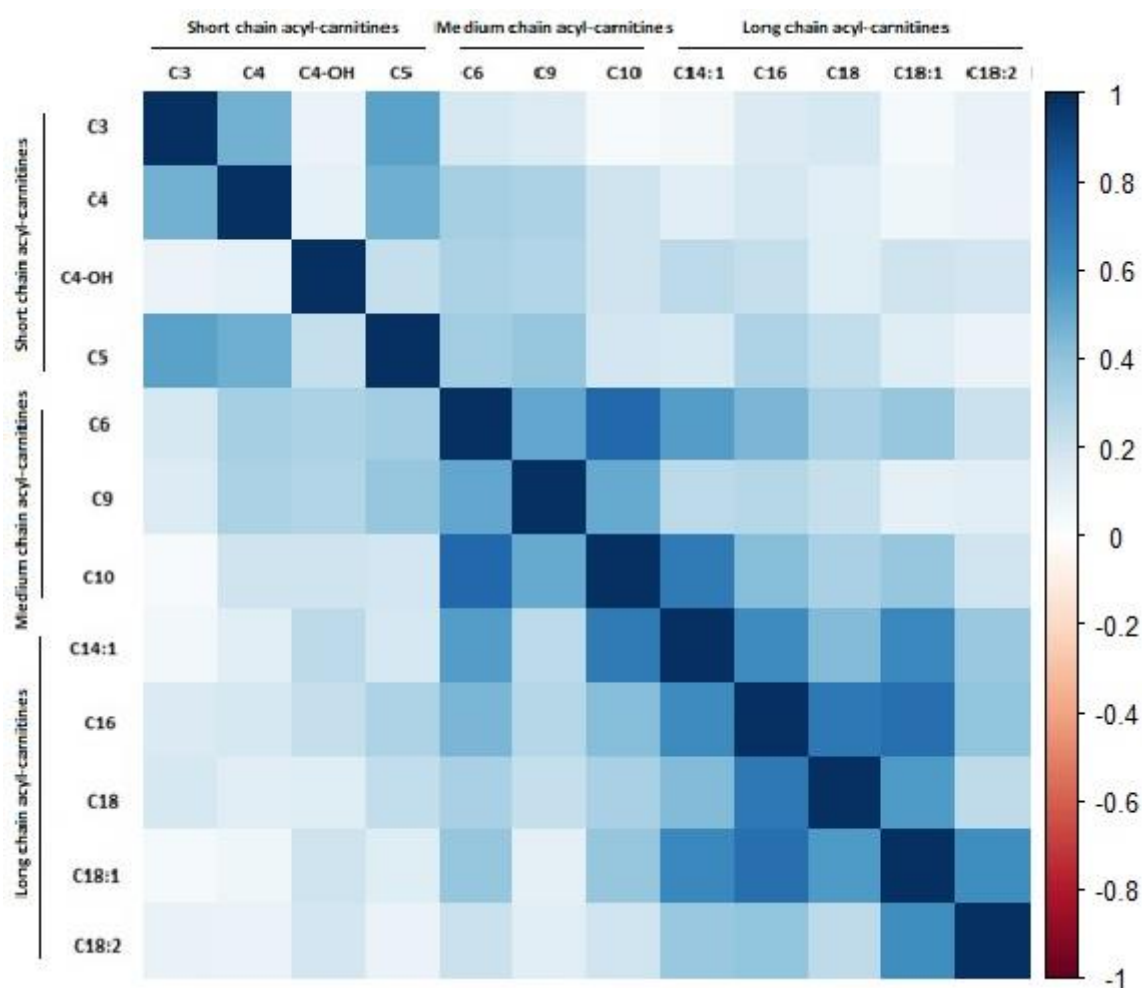
Supplemental Table S8. Acylcarnitine levels according to response and remission status at M6. Linear regression adjusted for age, gender, BMI, total blood cholesterol, glycemia and antidepressant class were performed – Acylcarnitine concentrations were log₂ transformed – M6: At 6 months – SE: Standard Error – Response was a decrease of at least 50% from baseline in the HDRS score – Remission was a HDRS score lower or equal to 7 – The absence of Bold P-value indicates the absence of significance after Bonferroni corrections.



Supplemental Figure S1. Simplified representation of roles of acylcarnitines in fatty acid β-oxidation. Carnitines allow the carrier of medium and long chain fatty acids (acyl- moieties) into the mitochondrial matrix through its acylcarnitine form. In case of deficiency of acyl-CoA (for example, in increased fatty acid β-oxidation), acylcarnitines provide acyl- moieties to coenzyme A (CoA) to reconstitute acyl-CoA and release the L-carnitine. In case of excess of acyl-CoA (for example in decreased fatty acid β-oxidation), L-carnitine retrieves the acyl moieties to constitute acylcarnitines and releases CoA. CPT: Carnitine Palmitoyltransferase. CAT: Carnitine Acetyltransferase. TCA: Tricarboxylic acid cycle. The black font metabolites were evaluated in this work. The grey font metabolites were not evaluated in the present study.



Supplemental Figure S2. Receiver operating characteristic curves for acylcarnitines with significant differences between healthy controls and depressed patients. ROC: Receiver operating characteristic – AUC: Area under the curve – Metabolite abbreviations are defined in Table 2.



Supplemental Figure S3. Correlation plot of acylcarnitines in healthy controls. Blue represents positive correlations and red represents negative correlations – Acylcarnitine concentrations were log2 transformed – The first cluster (C3, C4, C4-OH, C5) was short chain acylcarnitines – The second cluster (C6, C9, C10, C14:1, C16, C18, C18:1, C18:2) was medium and long chain acylcarnitines –Metabolite abbreviations are defined in Table 2.

IV. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

IV.1. Synthèse des résultats

Les principaux résultats sont présentés dans la Figure 8.

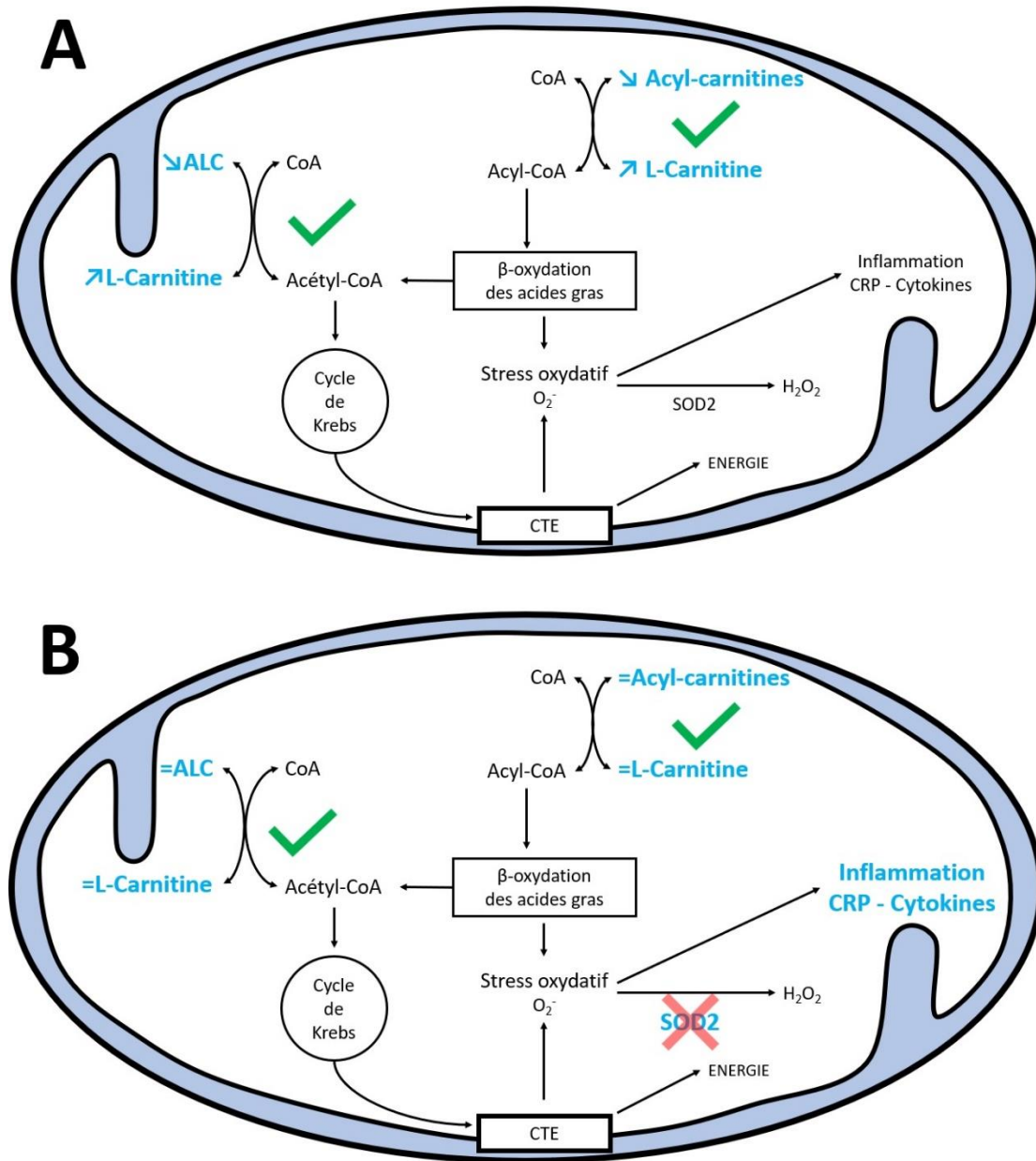


Figure 8. Synthèses des différentes associations identifiées dans la thèse. A : Associations recherchées dans l'EDC avant traitement antidépresseur – B : Associations recherchées après traitement antidépresseur dans l'EDC – CoA : Coenzyme A – ALC : Acétyl-L-Carnitine – CTE : Chaine de transport des électrons – CRP : C-reactive protein – En bleu : les paramètres évalués dans la thèse – > : Augmentation dans le plasma – < : Diminution dans le plasma – = : Normalisation après traitement antidépresseur – ✓ : Association retrouvée – ✗ : Absence d'association retrouvée.

Les objectifs principaux de ce travail étaient d'étudier l'association de différents biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dans la physiopathologie de l'EDC dans un contexte de TDC dans un premier temps, puis dans la réponse à un traitement antidépresseur chez les patients déprimés dans un second temps.

Pour le premier objectif explorant les liens entre stress oxydatif et dépression, l'enzyme MnSOD (codée par *SOD2* et assurant la réaction de dismutation de l' O_2^- en H_2O_2) a été étudiée. L'analyse du polymorphisme génétique de *SOD2* (rs4880) n'a retrouvé aucune association entre celui-ci et la dépression. En effet, la fréquence allélique mineure est comparable à celle de la population générale, et les patients porteurs de l'allèle muté ne présentent pas d'EDC plus sévère que ceux qui en sont dépourvus. Enfin, le polymorphisme étudié de *SOD2* n'est associé ni à la réponse clinique, ni à la réponse biologique inflammatoire, après un traitement antidépresseur chez les patients déprimés.

Concernant le second objectif de ce travail, il a été mis en évidence des associations entre les concentrations plasmatiques de L-carnitine, de l'ALC et la présence d'une dépression. Il a été retrouvé chez les patients souffrant d'un EDC une plus faible concentration en ALC et une plus grande concentration en L-carnitine par rapport aux sujets sains. De plus, chez les patients souffrant d'un EDC, la concentration plasmatique de l'ALC était inversement proportionnelle à l'intensité des symptômes dépressifs, alors que la concentration plasmatique de la L-carnitine était proportionnelle à ceux-ci. Par la suite, un traitement antidépresseur de six mois se voit associé à une normalisation progressive de ces paramètres chez les patients déprimés, jusqu'à disparition des différences avec les sujets sains. Enfin, ces paramètres à l'inclusion sont associés à la réponse clinique après trois mois de traitement chez les patients ayant un EDC.

Enfin, pour le troisième et ultime objectif de la thèse, les liens entre l'EDC et la β -oxydation des acides gras, estimée à l'aide des concentrations plasmatiques des acylcarnitines, ont été explorés. Des associations entre le profil métabolomique des acylcarnitines et la dépression ont été retrouvées. Une diminution des concentrations plasmatiques des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues apparaît associée à la présence d'un EDC par rapport aux sujets sains, suggérant une augmentation de la β -oxydation des acides gras chez les patients déprimés. De même, ces modifications sont associées à la sévérité de la symptomatologie dépressive. A la suite d'un traitement antidépresseur, une normalisation progressive des différentes acylcarnitines est mise en évidence chez les patients déprimés. Néanmoins, les concentrations plasmatiques d'acylcarnitines ne semblent pas associées à la réponse clinique des patients souffrant d'un EDC après un traitement antidépresseur.

IV.2. Dépression et stress oxydatif

Depuis plusieurs années, le stress oxydatif apparaît comme un facteur de variabilité incontournable dans différentes pathologies, notamment celles ayant une composante inflammatoire (Sies et Jones 2020). Actuellement, de nombreuses données, ayant notamment permis l'identification de potentiels biomarqueurs, suggèrent une influence majeure du stress oxydatif dans la physiopathologie du TDC, mais également dans d'autres pathologies comme la schizophrénie (Bhatt, Nagappa, et Patil 2020 ; Ann Gardner et Boles 2011; Rambaud et al. 2022). Ce stress oxydatif serait associé à une inflammation cérébrale et systémique (Ann Gardner et Boles 2011 ; C. A. Köhler et al. 2017 ; Malhi et Mann 2018 ; Sies et Jones 2020). Ces anomalies du stress oxydatif ont été identifiées dans divers tissus (plasma, hématies, urine, LCS, cerveau) chez les patients souffrant d'un EDC (T. Liu et al. 2015).

La MnSOD, codée par le gène *SOD2*, est la première barrière contre le stress oxydatif dans l'organisme, en réalisant la réaction de dismutation de l' O_2^- en H_2O_2 dans la mitochondrie (Zou et al. 2017). Cependant, nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence une association entre le polymorphisme génétique le plus fréquent de *SOD2* (rs4880) et les réponses cliniques et inflammatoires aux antidépresseurs dans le TDC. Ces résultats ne sont pas inattendus dès lors que, dans les modèles animaux de dépression comme chez les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC, les associations entre l'expression et l'activité des SODs d'une part, la dépression et/ou la réponse aux traitements d'autre part, sont inconsistantes (Behr et al. Frey 2012 ; Lopresti et al. 2014).

Dans une étude *in vitro*, le variant allélique *Val* du rs4880 de *SOD2* implique une enzyme de 30 à 40% moins fonctionnelle que l'allèle *Ala* dans des hépatocytes de rats. De plus, le variant *Val* provoque un transport plus lent de l'enzyme vers la matrice mitochondriale, les précurseurs ayant tendance à passer moins facilement les deux membranes de la mitochondrie (Bresciani, da Cruz, et González-Gallego 2015). Toujours dans une étude *in vitro*, dans les cellules mononuclées sanguines périphériques (PBMC) provenant de volontaires sains, le variant *Val* du rs4880 est associé à une augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, Interféron gamma, TNF-alpha) par rapport au variant *Ala* dans le milieu de culture. A l'inverse, le même variant est associé à des taux réduits d'IL-10, une interleukine anti-inflammatoire (Montano et al. 2012).

Chez l'Homme, les données sont controversées. Dans les érythrocytes, l'activité des SODs est augmentée chez les patients déprimés par rapport aux contrôles. Après un traitement antidépresseur, l'activité des SODs diminue jusqu'à se normaliser (Bilici et al. 2001 ; Kotan et al. 2011 ; Sarandol et al. 2007). Dans le sérum, des données suggèrent aussi une augmentation

de l'activité des SODs chez les patients déprimés avant traitement par rapport aux contrôles (Khanzode et al. 2003 ; Tsai et Huang 2016), ainsi qu'une normalisation après traitement antidépresseur (Khanzode et al. 2003). A l'inverse, des études suggèrent, toujours dans le sérum, une diminution de l'activité des SODs chez les patients souffrant d'un EDC avant traitement, par rapport aux sujets sains. Dans ces études, une normalisation de celle-ci est retrouvée après traitement antidépresseur (Herken et al. 2007 ; Stefanescu et Ciobica 2012).

Il est important de préciser que chez l'Homme, les études précédentes n'explorent pas spécifiquement la MnSOD mais l'activité globale des différentes SODs, donc la MnSOD mais aussi la Cu/ZnSOD et l'ECSOD. Les études ciblant la MnSOD sont moins nombreuses et demeurent peu consensuelles. Au niveau central, l'étude *post-mortem* de Michel et al., n'a pas montré de différence pour l'expression de la MnSOD dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Michel et al. 2007). Dans une autre étude *post-mortem*, une diminution de l'expression de la MnSOD est retrouvée dans les oligodendrocytes du système limbique et du cortex frontal des patients déprimés par rapport aux contrôles (Szebeni et al. 2014). Il n'y avait pas de différence significative mise en évidence dans les astrocytes. Dans une autre publication récente, des résultats comparables sont retrouvés dans les oligodendrocytes du cortex occipital et du tronc cérébral de patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC (Chandley et al. 2022). L'absence de différence observée dans les astrocytes pourrait s'expliquer par la faible expression de la MnSOD dans ceux-ci (Lindenau et al. 2000). Enfin, dans le sérum, une diminution de l'expression de la MnSOD est retrouvée chez les patients déprimés par rapport aux sujets sains (Talarowska et al. 2014).

Comme pour l'expression de la MnSOD, l'association entre le polymorphisme génétique du *SOD2* (rs4880) et la dépression n'est pas consensuelle (Elbozan Cumurcu et al. 2013 ; Gałecki et al. 2010 ; Pae et al. 2006 ; Wigner et al. 2018). Récemment, une publication a retrouvé le génotype Val/Val du rs4880 de *SOD2* comme un facteur de risque de l'EDC du sujet âgé chez 115 patients déprimés contre 497 contrôles (Cruz Jung et al. 2020). Cependant, il est à noter que toutes les études associant ce polymorphisme à l'EDC ont des effectifs restreints, la plus grande incluant seulement 281 patients déprimés comparés à 229 sujets contrôles (Gałecki et al. 2010 ; Wigner et al. 2018).

Concernant la réponse au traitement, le polymorphisme génétique rs4880 de *SOD2* est associé aux réponses cliniques/inflammatoires à la rosuvastatine dans l'hypercholestérolémie, une pathologie qui présente des anomalies inflammatoires et du stress oxydatif (Duarte et al. 2016). Ce polymorphisme est également associé à l'apparition d'effets indésirables après un traitement psychotrope. Ainsi, le polymorphisme génétique rs4880 de *SOD2* semble favoriser

l'hépatotoxicité des dérivés du valproate (Ogusu et al. 2014 ; Saruwatari et al. 2012) et l'apparition de dyskinésie tardive après un traitement par antipsychotiques (Hori et al. 2000). Cependant, ces associations sont aussi controversées (Zai et al. 2010).

Notre hypothèse principale reposait sur les travaux du *Duarte et al.*, notre publication restant la seule à notre connaissance à avoir étudié ce polymorphisme dans la réponse aux traitements antidépresseurs (Duarte et al. 2016). Néanmoins, ce polymorphisme n'a jamais été identifié dans les études d'association pangénomique sur la réponse aux antidépresseurs (Fabbri et al. 2018). Il est à noter que l'absence de significativité ou de réplication est courante dans les études d'associations de type « gène candidat » dans le TDC (Kendall et al. 2021). Enfin, d'autres polymorphismes génétiques ayant un retentissement fonctionnel du *SOD2* pourraient être recherchés mais leurs MAF semblent trop rares pour pouvoir montrer un intérêt dans des études d'association de type « gène candidat » dans la dépression (Gałecki et al. 2010).

Chez l'animal, les données sont plus consensuelles. La production de ROS, dont l'ion superoxyde, est communément augmentée (Lucca et al. 2009a) au sein des différentes régions cérébrales (hippocampe, cortex préfrontal, striatum, ...) dans les modèles de dépression. L'augmentation de la concentration de l'ion superoxyde est associée à une diminution de l'expression et de l'activité des SODs dans les mêmes régions cérébrales (Lucca et al. 2009b). Ces données sont répliquées dans différents modèles animaux de dépression (UCMS, LPS) (L. Song et al. 2021 ; Tuon et al. 2021 ; Zhuo et al. 2022). Une augmentation de l'expression des différentes SODs est généralement retrouvée après traitement antidépresseur chez les souris « déprimées » (L. Song et al. 2021 ; Whittle et al. 2011 ; Wigner et al. 2020a ; Wigner et al. 2020b), mais une diminution de l'expression de la MnSOD a également été identifiée (Głombik et al. 2018).

En plus de la MnSOD, deux autres enzymes assurent la réaction de dismutation : la Cu/ZnSOD et l'ECSOD. La Cu/ZnSOD, codée par le gène *SOD1*, se trouve essentiellement dans le cytoplasme et le noyau. Elle est connue pour être associée aux maladies neurodégénératives. La ECSOD, codée par le gène *SOD3*, est localisée dans le milieu extracellulaire dont le plasma (Miao et St. Clair 2009). Des données suggèrent déjà une association entre la Cu/ZnSOD et la dépression. Chez l'être humain, des modifications dans l'expression de celle-ci sont retrouvées dans une étude *post-mortem* dans le cortex préfrontal de patients déprimés (Michel et al. 2007). Dans une autre étude *post-mortem* de patients souffrant d'un EDC, l'expression de la Cu/ZnSOD est diminuée dans le cortex occipital et le tronc cérébral par rapport aux contrôles (Chandley et al. 2022). De même, la Cu/ZnSOD est augmentée chez le rat après un traitement antidépresseur (Xu, Steven Richardson, et Li 2003). Ainsi, il pourrait

être intéressant de poursuivre les explorations entre la Cu/ZnSOD et la dépression, particulièrement en étudiant les polymorphismes du gène *SOD1*.

En plus des SODs, qui sont les premières barrières contre le stress oxydatif dans l'organisme, les autres enzymes luttant contre celui-ci sont également étudiées (Figure 2). Par exemple, il est montré dans une méta-analyse que l'activité de la GPx est diminuée chez les patients déprimés par rapport aux contrôles (Jiménez-Fernández et al. 2022). Sur le plan génétique, des polymorphismes génétiques de la catalase (rs7943316), codée par le gène *CAT*, et de GPx (rs1050450 ; rs713041) ont été décrits pour être associés avec l'apparition d'un EDC (Galecki et al. 2009 ; Wigner et al. 2018). Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude explorant les associations possibles entre ces polymorphismes génétiques et la réponse à un traitement antidépresseur dans l'EDC.

Enfin, il est intéressant de constater que l'augmentation du stress oxydatif systémique retrouvé dans les mitochondriopathies (Esposito et al. 1999 ; Wallace 1999) est associée à des modifications dans l'expression des différentes SODs dans des tissus musculaires (Esposito et al. 1999).

IV.3. ALC et L-carnitine, sont-ils seulement des biomarqueurs du métabolisme énergétique ?

Nous avons identifié une diminution de la concentration plasmatique de l'ALC et une augmentation de la concentration de la L-carnitine. Concernant les concentrations plasmatiques de l'ALC, nos résultats sont cohérents avec les publications citées précédemment (Nasca et al. 2018 ; L. Nie et al. 2021 ; Pu et al. 2021), mais également avec une étude récente parue après publication de notre travail (L.-J. Nie et al. 2021). Dans cette étude de 89 patients déprimés unipolaires et de 89 contrôles, les concentrations de l'ALC étaient diminuées (L.-J. Nie et al. 2021).

Pour les concentrations en L-carnitine, les données sont controversées. Alors que nous identifions une augmentation de la L-carnitine, deux publications identifient une diminution de la L-carnitine (L. Nie et al. 2021 ; L.-J. Nie et al. 2021) et deux autres retrouvent une absence de modification (Nasca et al. 2018 ; Pu et al. 2021). L'évolution de ces paramètres après traitement antidépresseur est également controversée. Nous avons identifié une augmentation de l'ALC plasmatique après un traitement antidépresseur. Une étude à ce jour confirme nos résultats (L.-J. Nie et al. 2021), mais seulement chez les patients ayant une réponse thérapeutique, ce que nous n'avons pas mis en évidence. A l'inverse, une diminution de l'ALC est observée dans deux cohortes de 92 et 136 patients déprimés unipolaires après un traitement par citalopram/escitalopram (Ahmed et al. 2020 ; MahmoudianDehkordi et al. 2021).

Ainsi, nos résultats suggèrent une diminution de la concentration en acétyl-CoA chez les patients déprimés, révélée par la diminution de l'ALC plasmatique et l'augmentation de la L-carnitine plasmatique (Reuter et Evans 2012), ces paramètres se normalisant après traitement antidépresseur. L'acétyl-CoA est un métabolite se trouvant au centre du métabolisme énergétique (Figure 9). Des données chez l'animal font également état d'une diminution de l'acétyl-CoA dans la dépression (Xie et al. 2020).

Dans un modèle animal de dépression, le UCMS, des modifications hippocampiques des métabolites mitochondriaux ont été identifiées (Brivio et al. 2022). Une diminution des métabolites intermédiaires de la glycolyse est observée, associée à une augmentation du lactate, indiquant une réduction de la respiration aérobie. Une dysfonction du cycle de Krebs ainsi qu'une baisse de la production d'ATP sont également mises en évidence. Enfin, une augmentation des acylcarnitines moyennes et longues est constatée, signifiant une possible oxydation incomplète des acides gras dans l'hippocampe. Ces données précliniques suggéreraient donc que les associations identifiées dans notre étude entre les acylcarnitines plasmatiques et la dépression seraient en lien avec une compensation périphérique. Dans un autre modèle de dépression (FSL/FRL) chez le rat, les ECT et l'imipramine permettent une augmentation du nombre de mitochondries dans les axones hippocampiques, cette augmentation étant proportionnelle à la production de BDNF hippocampique (F. Chen, Danladi, et al. 2018 ; F. Chen et al. 2013). En plus des anomalies concernant le nombre de mitochondries, dans le modèle UCMS chez la souris, des modifications structurelles de la chaîne de transport des électrons sont identifiées (Emmerzaal et al. 2020).

Cependant, chez l'être humain, une méta-analyse étudiant les anomalies mitochondriales dans les maladies mentales montre des résultats moins consensuels dans l'EDC (Holper 2019). Des anomalies du métabolisme mitochondrial ont également été identifiées dans d'autres matrices. Ainsi, dans l'urine, des anomalies du cycle de Krebs ont été observées dans des analyses métabolomiques chez 44 patients souffrant d'une EDC dans un contexte de TDC et 56 sujets sains (J.-J. Chen et al. 2019).

Face à ces différents résultats, il pourrait sembler préférable de doser l'acétyl-CoA et l'ATP directement pour l'étude du métabolisme énergétique chez les patients souffrant d'un EDC dans un contexte de TDC. Néanmoins, l'ATP comme l'acétyl-CoA ne sont pas utilisés à ce jour en pratique courante (Perry et al. 2017). Ils seraient difficiles à doser en routine en l'absence de normes consensuelles et la complexité de mise en œuvre de celle-ci en lien avec leur dégradation rapide *ex vivo*. Il n'est donc pas envisageable aujourd'hui d'utiliser ces deux molécules comme biomarqueurs avec des sensibilités et spécificités satisfaisantes. En ce sens,

l'utilisation du ratio L-carnitine/ALC nous paraît plus pratique pour évaluer le métabolisme énergétique d'origine mitochondriale et estimer la quantité d'acétyl-CoA, le dosage des différentes acylcarnitines étant déjà réalisé en routine avec des normes clairement déterminées (Houten et Wanders 2010). Par ailleurs, en plus de permettre l'estimation de la concentration en acétyl-CoA, les profils d'acylcarnitines permettent d'évaluer la β -oxydation des acides gras.

Enfin, le rôle de l'acétyl-CoA n'est pas seulement tourné vers la production énergétique. Il s'agit aussi d'un agent acétylant contribuant aux différents processus épigénétiques (Pietrocola et al. 2015). De même, comme l'acétyl-CoA, l'ALC a également des propriétés acétylantes qui seront discutées par la suite. Ainsi, l'ALC et la L-carnitine ne peuvent être réduites à de simples biomarqueurs du métabolisme mitochondrial.

IV.4. La β -oxydation des acides gras, une voie trop peu explorée dans l'EDC

IV.4.1. La β -oxydation des acides gras dans les maladies mentales et neurologiques

Jusqu'à récemment, les profils des acylcarnitines ont été peu explorés dans le contexte des maladies mentales, alors qu'il s'agit des métabolites utilisés en pratique clinique pour évaluer l'activité de la β -oxydation des acides gras et qu'une altération du métabolisme énergétique est largement décrite dans la dépression (P. J. Hamilton et al. 2020 ; Houten et Wanders 2010 ; Xie et al. 2020). Cependant, les progrès technologiques de la spectroscopie de masse ont permis la diffusion et la généralisation des études de métabolomique. Ainsi, les analyses des profils des acylcarnitines sont devenues une piste de recherche étendue à de nombreuses pathologies, notamment psychiatriques, permettant, d'établir des profils phénotypiques des patients et une meilleure stratification des maladies (McCoin, Knotts, et Adams 2015).

En plus de celles décrites dans ce manuscrit, une publication récente retrouve des résultats inverses aux nôtres pour les concentrations plasmatiques des acylcarnitines à chaînes courtes, moyennes et longues chez 158 patients déprimés concernant la sévérité de l'EDC (Brydges et al. 2022). Il est à noter que toutes les études ont identifié des modifications différentielles des profils d'acylcarnitines avec d'une part, celles à chaînes courtes et d'autre part, celles à chaînes moyennes et longues.

De même, dans une étude d'association pangénomique, des polymorphismes génétiques ont été décrits comme étant associés aux concentrations plasmatiques des acylcarnitines chez 9363 sujets issus de la population générale provenant de l'étude Fenland (Lotta et al., 2020). Par la suite, dans un modèle de prédiction génétique, ces polymorphismes ont été recherchés chez 246 363 patients déprimés et 561 190 contrôles issus du Psychiatric Genomics Consortium (Howard et al. 2019). Ils permettent de prédire une diminution de l'acétyl-L-carnitine (comme

retrouvé dans nos résultats) et une augmentation des acylcarnitines à chaînes moyennes chez les patients ayant un EDC, en fonction des estimations issues de la population générale (Milaneschi et al. 2022). Cependant, il est important de remarquer que, dans cette étude, les dosages plasmatiques n'ont pas été réalisés chez les patients déprimés, mais ont uniquement été estimés par modélisation.

Notre étude des acylcarnitines est l'une des seules études cas-témoin avant et après traitement antidépresseur dans l'EDC. Dans une autre maladie mentale, la schizophrénie, une étude en Chine, incluant 225 patients et 175 contrôles, retrouve les acylcarnitines à chaînes moyennes et longues diminuées chez les schizophrènes. Mais il n'y a pas de normalisation de celles-ci après traitement antipsychotique de huit semaines (B. Cao et al. 2019). Dans une autre cohorte de 37 patients souffrant de schizophrénie et 36 sujets sains, des concentrations plasmatiques plus faibles sont retrouvées pour les acylcarnitines à chaînes moyennes et longues chez les patients malades par rapport aux contrôles, alors qu'il n'y a pas de modification claire pour les chaînes courtes. Les concentrations après traitement ne sont pas évaluées dans cette étude (Mednova et al. 2021). Mais comme pour la dépression, les valeurs des acylcarnitines dans les pathologies psychotiques ne sont pas consensuelles, bien que conservant les modifications différentielles entre les acylcarnitines à chaînes courtes et celles à chaînes moyennes/longues. Ainsi, dans une cohorte de 37 sujets contrôles et de 38 patients présentant un premier épisode psychotique, les concentrations plasmatiques des acylcarnitines à chaînes courtes sont diminuées alors que celles des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues sont augmentées (Kriisa et al. 2017). Dans cette cohorte, ces paramètres se régularisent après un traitement antipsychotique. Dans une pathologie neurodégénérative fréquente, la maladie d'Alzheimer, les mêmes questionnements sont présents quant à la concentration plasmatique des acylcarnitines. En effet, dans une cohorte de 34 sujets contrôles, 38 patients avec troubles cognitifs modérés (mild cognitif impairment) et 35 patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer, les acylcarnitines à chaînes moyennes et longues sont diminuées dans le plasma en présence de troubles cognitifs. Par ailleurs, il est retrouvé une corrélation positive entre le score à la MMSE (sévérité des troubles cognitifs), le volume de la matière grise préfrontale et les concentrations plasmatiques en acylcarnitines (Ciavardelli et al. 2016). Ces résultats ont été répliqués dans une autre cohorte de 46 sujets contrôles, 42 patients présentant des troubles cognitifs modérés et 29 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (Cristofano et al. 2016). Néanmoins, ces données sont aussi controversées dans la maladie d'Alzheimer. En effet, dans une grande cohorte de 1518 individus, les acylcarnitines moyennes et longues sont augmentées chez les personnes souffrant d'une démence d'Alzheimer (Horgusluoglu et al. 2021).

IV.4.2. Les variations de l'activité de la β -oxydation des acides gras

Pour expliquer nos résultats concernant les acylcarnitines, nous émettons l'hypothèse d'une tentative de l'organisme d'augmenter la production énergétique durant un EDC dans un contexte de TDC. Des diminutions de la concentration en acétyl-CoA et de la production énergétique (ATP) sont identifiées dans l'EDC. Ainsi, une augmentation systémique de la β -oxydation des acides gras, révélée par la diminution des concentrations plasmatiques des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues, aurait pour but d'augmenter la production en acétyl-CoA, et cette augmentation pourrait être ubiquitaire.

Au niveau cérébral, la β -oxydation des acides gras est anecdotique, voire inexistante dans les neurones (Bartlett et Eaton 2004 ; White et al. 2020). Cependant, elle peut être augmentée dans les astrocytes en cas de besoin énergétique augmenté, représentant jusqu'à 20% de la production énergétique cérébrale (Knottnerus et al. 2018 ; Panov et al. 2014 ; Romano et al. 2017 ; White et al. 2020). Concernant l'implication potentielle de la β -oxydation des acides gras dans les astrocytes chez les patients souffrant d'un EDC, il est aujourd'hui admis que des anomalies astrocytaires sont présentes dans la dépression (Rial et al. 2016). Notamment, sur le plan morphologique, un gonflement des astrocytes a été identifié, alors que la même modification morphologique est retrouvée dans une pathologie de la β -oxydation des acides gras, le déficit en carnitine (Kimura et Amemiya 1990). En outre, l'augmentation des ROS dans l'EDC pendant la β -oxydation des acides gras est particulièrement cytotoxique dans les astrocytes, jusqu'à avoir un effet apoptotique associé à une diminution de la densité cérébrale en astrocytes chez les sujets déprimés. Ce résultat peut alors expliquer la baisse du nombre d'astrocytes retrouvée dans l'EDC (Rajkowska et Stockmeier 2013).

Toujours au niveau cérébral, l'hypothalamus est l'une des régions où la β -oxydation des acides gras a lieu. Des anomalies de la β -oxydation dans l'hypothalamus est ainsi associée à de nombreuses pathologies, influant sur des fonctions allant du contrôle alimentaire à la régulation du métabolisme énergétique systémique (Bruce et al. 2017 ; Dambrova et al. 2022 ; Lam et al. 2005). De plus, des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont largement décrites dans l'EDC dans un contexte de TDC (Malhi et Mann 2018 ; Otte et al. 2016). Certaines de ces anomalies pourraient donc être en lien avec une dysrégulation de la β -oxydation des acides gras hypothalamique.

Sur le plan systémique, durant un épisode de stress ou une pathologie cérébrale, une augmentation de la production hépatique de corps cétoniques est retrouvée. Cette production est secondaire à une augmentation de la β -oxydation des acides gras dans le foie, afin de soutenir le métabolisme cérébral (Jensen et al. 2020 ; McGarry et al. 1975 ; Rose et al. 2020 ;

Souza et al. 2019). Les corps cétoniques peuvent alors représenter jusqu'à 50 à 70% de l'énergie cérébrale (Figure 1 et Figure 3) (Jensen et al. 2020). Cependant, cette élévation de la β -oxydation des acides gras conduit à une augmentation du stress oxydatif, caractérisé par une production de ROS (Jensen et al. 2020 ; Rose et al. 2020 ; White et al. 2020), et contribue à entretenir le TDC (Otte et al. 2016). En faveur d'une origine non-neuronale de cette augmentation de la β -oxydation des acides gras, il a été mis en évidence une diminution de l'ARNm de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCAD) dans la zone sous ventriculaire (SZV), dans le modèle UCMS chez la souris (Santos et al. 2021), suggérant une diminution de la β -oxydation dans ce territoire. En effet, la LCAD est la première enzyme de l'hélice de Lynen (Figure 1 et Figure 3). Il est intéressant de constater que la SZV correspond à une des deux régions cérébrales où a lieu la neurogénèse chez l'adulte, permettant notamment la production de neurones dans le bulbe olfactif, structure connue pour être associée avec la dépression (Colle et al. 2022 ; Santos et al. 2021).

Sur le plan génétique, des polymorphismes du gène *CPT1A* ont été associés à la dépression. Le gène *CPT1A* code pour la CPT1, permettant le transfert du groupement acyl- de l'acyl-CoA vers la L-carnitine dans le cytosol afin de former une acylcarnitine (Figure 3). La CPT1 est le facteur limitant de la β -oxydation des acides gras, au sens où une diminution de CPT1 réduit la synthèse des acylcarnitines, empêchant l'entrée des acides gras dans la mitochondrie et générant une diminution de leur métabolisme. A l'opposé, une augmentation de l'activité de CPT1 induit une augmentation de la β -oxydation des acides gras (Schlaepfer et Joshi 2020). Dans les populations avec un haut niveau de mutations de *CPT1A* associées à une diminution de l'activité de la CPT1, comme chez les Hutterites (Gly710Glu) et les Inuits (Pro479Leu), les prévalences de l'EDC sont plus faibles (Mørkholt et al. 2017). De plus, l'expression cérébrale de CPT1 est augmentée chez les patients souffrant d'un EDC, ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une augmentation de la β -oxydation des acides gras (Mørkholt et al. 2017). Au niveau périphérique, l'expression de CPT1 dans les lymphocytes T est augmentée chez 28 patients déprimés par rapport à 28 sujets sains (Gamradt et al. 2021). Enfin, les évolutions différentielles des acylcarnitines à chaînes courtes, moyennes et longues que nous retrouvons, pourraient être en lien avec CPT1. Les acides gras à chaînes courtes n'ont pas besoin d'être transformés en acylcarnitines pour entrer dans la mitochondrie. De ce fait, des modifications de l'activité de CPT1 auront essentiellement un retentissement sur la synthèse des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues (Dambrova et al. 2022).

IV.5. Les carnitines, les modulateurs mitochondriaux et la β -oxydation des acides gras, quelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge de l'EDC ?

La réponse aux traitements antidépresseurs demeure médiocre avec les traitements actuels (Trivedi et al. 2006) et il reste nécessaire de déterminer de nouvelles voies thérapeutiques (Sanches et al. 2021). L'utilisation de modulateurs mitochondriaux pour la prise en charge des EDC pourrait s'avérer judicieuse (Filiou et Sandi 2019), d'autant que le champ des traitements ciblant la mitochondrie est en pleine expansion (Murphy et Hartley 2018 ; Picard et al. 2016). Plusieurs traitements ont déjà été essayés à ce jour dans des modèles animaux de dépression ou chez l'homme, en premier lieu l'ALC.

L'ALC a montré un intérêt thérapeutique dans de multiples pathologies (Malaguarnera 2012). Entre autres, chez 67 patients souffrant d'une cirrhose avec encéphalopathie hépatique, un traitement par ALC durant 90 jours contre un placebo permet une réduction de la symptomatologie dépressive (Malaguarnera et al. 2011). Chez 64 patients souffrant d'une addiction à l'alcool, un traitement par ALC durant dix semaines permet également une réduction des symptômes dépressifs, et tout particulièrement de l'anhédonie (Martinotti et al. 2011). De même, l'ALC est associé à une amélioration des symptômes dépressifs lors d'un traitement de dix semaines chez 102 patients atteints de fibromyalgie (Rossini et al., 2007). Dans une méta-analyse regroupant neuf études différentes évaluant l'efficacité de l'ALC (n=231 patients) par rapport au placebo (n=236) dans le traitement des symptômes dépressifs, l'ALC est associé à une efficacité supérieure au placebo (Veronese et al. 2018). Un essai multicentrique randomisé en double-aveugle chez 80 patients âgés souffrant d'une dysthymie (au sens du DSM-IV-TR) retrouve une amélioration au cours du temps des symptômes dépressifs après un traitement par ALC pour une période de six semaines. Dans la même étude, il n'a pas été observé de différence significative entre les patients traités par ALC et fluoxétine (Bersani et al. 2013). Toujours dans le traitement de la dysthymie, un autre essai de non-infériorité, randomisé en double-aveugle de 193 patients, traités soit par l'ALC, soit par l'amisulpride, montre que l'ALC est associé à une efficacité comparable à l'amisulpride, mais avec une réduction des effets indésirables (Zanardi et Smeraldi 2006). La méta-analyse de *Veronese et al.*, regroupant trois études, ne retrouve pas de différence significative dans la prise en charge des symptômes dépressifs entre le groupe traité par ALC (n=162) et celui recevant un traitement de référence (antipsychotique ou antidépresseur) (n=162) (Veronese et al. 2018).

L'ALC est également efficace dans « le traitement » des modèles animaux de dépression. Dans le modèle génétique FSL/FRL, l'ALC permet une réduction des « symptômes dépressifs » des souris à la fois par une régulation du métabolisme énergétique (Bigio et al.

2016) et par des mécanismes épigénétiques (Madiraju et al. 2009 ; Nasca et al. 2013). Chez la souris, un traitement par ALC du modèle UCMS induit une augmentation de facteurs neurotrophiques (Di Cesare Mannelli et al. 2011). Toujours dans le modèle UCMS chez la souris, l'ALC permet une disparition des « symptômes dépressifs » notamment par une augmentation de l'expression hippocampique de mGlu2, médié par l'acétylation et l'activation de facteur de transcription (Cuccurazzu et al. 2013). Dans le même modèle de dépression, l'ALC permet une augmentation des phosphates de haute énergie, une amélioration des fonctions astrocytaires dans le noyau accumbens (circuit de la récompense) (Cherix et al. 2020) ainsi qu'une augmentation de la dopamine et de la sérotonine (Tolu 2002). Dans le modèle de dépression UCMS, la réduction de la symptomatologie anxiodépressive après un traitement par ALC est associée à une augmentation de l'activité cérébrale des SODs (Marcon et al. 2019). L'ALC a aussi une activité antioxydante chez le rat et permet la prévention de l'altération des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe (J. Liu et al. 2004 ; Patacchioli et al. 1989), récepteurs connus pour présenter des anomalies associées à l'EDC dans un contexte de TDC (Malhi et Mann 2018). En dehors des modèles de dépression, l'ALC permet une amélioration du rendement énergétique en augmentant l'activité synaptique des ATP-ases dans l'hippocampe chez le rat (Ferrari et al. 2015).

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence dans la pratique clinique. Aucun essai thérapeutique n'a été publié à ce jour pour l'usage de l'ALC dans la prise en charge d'un EDC dans un contexte de TDC. De même, à ce jour (en date de décembre 2022) aucun essai n'a été enregistré sur ClinicalTrials pour cette indication. Seuls des essais dans le cadre de l'EDC du trouble bipolaire ou pour la prise en charge des symptômes dépressifs dans des pathologies non-psychiatriques ont été déclarés sur cette base. Néanmoins, l'ALC est recommandé en troisième intention dans le traitement des EDC légers à modérés par la CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) (Ravindran et al. 2018).

Il est intéressant de remarquer que l'etoxomir, un antagoniste du CPT1 ciblant un peu plus la β -oxydation des acides gras, permet le traitement de comportements « dépressifs » dans un modèle de dépression chez le rat (Mørkholt et al. 2017). D'autres perspectives thérapeutiques avec des études parues récemment sur les modulateurs mitochondriaux présentent des résultats prometteurs. Une grande méta-analyse dans le traitement de la dépression bipolaire, étudiant divers modulateurs mitochondriaux (N-acétyl-Cystéine (NAC), inositol, co-enzyme Q10 (CoQ10), ALC) et comparant 307 patients traités par l'un des modulateurs, contre 298 patients dans le groupe placebo, a montré un effet thérapeutique des modulateurs. Mais l'effet est essentiellement porté par la NAC et la CoQ10 (Liang et al. 2022).

Concernant la NAC, une étude chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer, montre que l'association de compléments alimentaires, incluant de multiples modulateurs mitochondriaux (dont la NAC et l'ALC), semble permettre des améliorations cognitives et thymiques (Remington et al. 2015). Des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt de la NAC dans la prise en charge des troubles psychiatriques, avec deux essais dans la prise en charge de l'EDC dans un contexte de TDC (*Per Os* – Posologie allant de 600 mg à 2400 mg/j), trois essais dans le trouble bipolaire, un dans le trouble obsessionnel-compulsif et un dans la prise en charge des automutilations sont à ce jour référencés dans ClinicalTrials (en date de décembre 2022).

Pour la CoQ10, en plus des résultats pour la prise en charge de la dépression bipolaire, elle permet une amélioration des symptômes des mitochondriopathies chez l'être humain (Ihara et al. 1989 ; Marazziti et al. 2011). Par ailleurs, la CoQ10 permet une augmentation de l'expression de la MnSOD chez le rat (Morris et al. 2020). Bien que des essais soient déclarés dans ClinicalTrials pour la dépression bipolaire (*Per Os* – Posologie allant de 400 mg à 1200 mg/j), aucun ne l'a été pour l'EDC dans un contexte de TDC pour la CoQ10 (en date de décembre 2022). Il est néanmoins intéressant de noter qu'une diminution de l'expression de la CoQ10, associée à une diminution de la production d'ATP, est retrouvée dans les monocytes de patients souffrant d'une dépression unipolaire par rapport à des sujets sains (Moreno-Fernández et al. 2012).

Evidemment d'autres modulateurs mitochondriaux (Varkuti et al. 2020) pourraient être discutés dans ce manuscrit, comme le MitoQ, qui a montré un effet sur les symptômes anxio-dépressifs chez la souris (Nussbaumer et al. 2016) et qui est référencé dans ClinicalTrials pour des essais thérapeutiques chez l'Homme dans des pathologies neurologiques (*Per Os* – Posologie allant de 20 à 80 mg/j). Mais comme celles présentées auparavant, bien qu'étant une probable voie d'avenir, aucune n'a présenté une efficacité thérapeutique significative dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés en double-aveugle dans le cadre de la prise en charge de l'EDC dans un contexte de TDC.

Enfin, plutôt que d'utiliser des modulateurs mitochondriaux permettant l'amélioration de la production énergétique, certains auteurs suggèrent l'usage direct d'ATP. L'administration intra-ventriculaire d'ATP dans le modèle de dépression « chronic social failure stress » chez la souris permet une réduction des symptômes dépressifs (X. Cao et al. 2013), mais il n'y a pas encore de données à ce jour chez l'être humain. Néanmoins, deux essais thérapeutiques randomisés en double aveugle évaluant l'efficacité de l'administration intraveineuse d'ATP (200 mg/j pendant deux semaines) pour la prise en charge de l'EDC dans un contexte de TDC sont en cours en 2022 (Y. Chen et al. 2019).

En plus des traitements ciblant spécifiquement la mitochondrie, d'autres voies pharmacologiques pourraient être envisagées, notamment celles en lien avec les pathologies métaboliques, comme le diabète. En effet, en plus des associations connues entre le TDC et le diabète (Otte et al. 2016), l'insuline a été décrite comme modulateur de l'activité sérotoninergique et mitochondriale (Martin et al. 2022). De plus, l'insulinorésistance est associée à des anomalies de la β -oxydation des acides gras et des acylcarnitines (Dambrova et al. 2022). De même, la pioglitazone, un traitement qui était prescrit pour le diabète de type 2 et qui permettrait une amélioration de l'activité mitochondriale (Yeh et al. 2021), a été décrit comme permettant la rémission des EDC (Colle et al. 2016).

Les thérapeutiques, en plus d'être pharmacologiques, pourraient également cibler les modes de vie. Concernant les régimes alimentaires, une alimentation riche en graisses est associée à une symptomatologie dépressive et à une diminution des capacités énergétiques cérébrales (Hassan et al. 2019), alors qu'il est également décrit qu'une alimentation riche en graisses est associée à une altération de la β -oxydation des acides gras (Fritzen et al. 2020). De même, bien qu'aucune causalité ne puisse être avancée, dans une méta-analyse incluant 8057 végétariens et 41832 omnivores, le régime végétarien est associé à plus de symptômes dépressifs (Ocklenburg et Borawski 2021), alors que, d'une part, l'origine des carnitines est essentiellement en lien avec l'alimentation carnée (Reuter et Evans 2012) et que, d'autre part, nous avons identifié dans nos travaux une modification du profil des acylcarnitines. Le régime cétonique permet également une amélioration des fonctions mitochondriales, en augmentant l'activité antioxydante mitochondriale et en réduisant les ROS mitochondriaux (Romano et al. 2017). Ainsi, il a été suggéré que le régime cétonique pourrait avoir un intérêt dans la dépression (Włodarczyk et al. 2021). L'effet serait non seulement médié par des améliorations de la fonction mitochondriale et de la β -oxydation des acides gras, mais également par des effets sur les neurotransmetteurs hippocampiques (Calderón et al. 2017 ; Włodarczyk et al. 2021). Chez l'animal, ce régime alimentaire permet une réduction des symptômes anxiodépressifs (Ari et al. 2016). Néanmoins, aucun essai ne permet de valider l'intérêt du régime cétonique dans la prise en charge de l'EDC chez l'Homme à ce jour.

Enfin, alors que la pratique d'une activité sportive est largement reconnue pour permettre une amélioration des symptômes dépressifs (Pearce et al. 2022), le sport permet également une optimisation de la β -oxydation des acides gras (Fritzen et al. 2020 ; Kiens 2006 ; Roepstorff et al. 2002). L'activité physique permet également une amélioration des symptômes « dépressifs » associée à une augmentation de la LCAD dans le modèle de dépression UCMS chez la souris (Santos et al. 2021).

IV.5. Principales forces

Les études réalisées dans cette thèse présentent plusieurs atouts. Tout d'abord, la taille des effectifs des échantillons de patients déprimés et de sujets sains est importante, donnant une confiance raisonnable et généralisable à la validité des résultats, tout particulièrement pour les dosages métabolomiques. De plus, les effectifs des études présentées dans ces travaux sont, à notre connaissance, parmi les plus grands étudiant la L-carnitine, l'ALC et les acylcarnitines chez des patients déprimés, en incluant les études reposant sur des méta-analyses ou des analyses dans la population générale (Ahmed et al. 2020 ; MahmoudianDehkordi et al. 2021 ; Pu et al. 2021 ; Zacharias et al. 2021).

Également, les patients déprimés ont pu bénéficier d'une évaluation de six mois, permettant un suivi de longue durée, quand les autres études analysant l'évolution des acylcarnitines ont une durée maximale de deux mois. Cette durée de suivi permet également une confiance plus importante quant à la validité des résultats (MahmoudianDehkordi et al. 2021). La cohorte METADAP, comme l'étude transversale VARIETE, sont multicentriques sur l'ensemble du territoire français, permettant d'accroître la généralisation des résultats. La cohorte de patients déprimés est également homogène en terme de diagnostic, avec un échantillon incluant seulement des patients souffrant d'un EDC actuel d'intensité sévère, dans un contexte de TDC nécessitant l'introduction d'un nouveau traitement antidépresseur. Le caractère naturaliste de la cohorte de patients déprimés, bien qu'induisant la comparaison de traitements antidépresseurs ayant des mécanismes potentiellement différents, permet de rapprocher la recherche clinique de la pratique réelle. De plus, des ajustements et des analyses stratifiées ont été réalisés en fonction de la classe médicamenteuse.

Enfin, l'ensemble des dosages ont été réalisés dans le même laboratoire, permettant une uniformisation des procédures pré-analytiques, des techniques de dosage et de la conservation des échantillons, en réduisant les risques de variabilité en lien avec les valeurs des dosages. De plus, le kit utilisé (Biocrates AbsoluteIDQ p180) pour les dosages métabolomiques est validé et largement répandu (Siskos et al. 2017).

IV.6. Principales limites

De nombreuses limites peuvent être identifiées dans les différents travaux présentés dans cette thèse. En premier lieu, ces derniers sont des études d'association, lesquelles ne permettent pas de conclure à une causalité, rendant toute explication physiopathologique purement hypothétique (Kundi 2006), tout particulièrement dans un contexte où les études de métabolomique retrouvent fréquemment des résultats contradictoires (MacDonald et al. 2019). De plus, les analyses métabolomiques ayant été réalisées sur une matrice périphérique, le

plasma, leur interprétation dans le cadre d'une pathologie neuropsychiatrique est d'autant plus incertaine.

Des limites portent également sur la nature des méthodes statistiques utilisées dans les analyses. En effet, des différences socio-démographiques sont présentes entre les deux cohortes étudiées, notamment en termes d'âge, de BMI et de genre, alors que ces caractéristiques ont été décrites comme exerçant une influence sur les concentrations plasmatiques des acylcarnitines (Chiu 1999 ; Mihalik et al. 2010). Afin de prendre en compte ces différences, des analyses stratifiées et des ajustements lors d'analyses multivariées, prenant en compte ces variables, ont été réalisés. Mais certains auteurs suggèrent que ces stratégies ne sont pas les plus judicieuses dans les études de métabolomique. Selon ces auteurs, ces stratégies ne permettraient pas de faire disparaître le biais de sélection, mais pourraient même l'aggraver (Lecocq et al. 2016). Ainsi, d'autres méthodes analytiques auraient pu être utilisées dans ces travaux, comme l'appariement sur le score de propension ou la pondération inverse sur les probabilités d'être traité (Lecocq et al. 2016).

De plus, des facteurs confondants n'ont pas été inclus dans les analyses. Ainsi, l'alimentation des patients, comme des sujets sains, n'a pas été prise en compte, alors que l'origine des acylcarnitines est essentiellement exogène (Reuter et Evans 2012). Néanmoins, la constance de la concentration plasmatique de la carnitine totale suggère qu'il n'y avait pas de carence chez les patients déprimés et que les modifications retrouvées sont bien associées à la dépression. De même, l'ethnie n'a pas été incluse dans les analyses. Dans les travaux présentés, les patients déprimés, comme les sujets sains, sont uniformes sur le plan ethnique, chaque cohorte incluant chacune plus de 90% de patients caucasiens. Cependant, des données, bien que peu nombreuses, suggèrent un effet de l'ethnie sur les concentrations d'acylcarnitines (Jacob et al. 2017 ; Muilwijk et al. 2018 ; Y. Song et al. 2021) et les bases de données internationales indiquent des fréquences alléliques pour rs4880 différentes selon les ethnies (Lek et al. 2016). Ainsi, les résultats présentés dans cette thèse sont difficilement généralisables à l'échelle globale et cette dimension nécessitera des études ultérieures. Parmi les autres facteurs confondants, la compliance au traitement antidépresseur n'a pas été prise en compte dans les analyses, notamment en analysant les dosages plasmatiques des antidépresseurs.

Concernant les dosages d'acylcarnitines, la matrice pour la réalisation des dosages d'acylcarnitines était le plasma EDTA, or la référence pour ces métabolites est le plasma hépariné. Les risques de l'utilisation du plasma EDTA sont la présence de pics interférents et l'extinction de certaines acylcarnitines. Néanmoins, cette méthode reste acceptable et la plupart des autres études n'indiquent pas la matrice utilisée (Nowoczyn et al. 2020). De plus, les

analyses métabolomiques réalisées l'ont seulement été dans le plasma. Or les valeurs plasmatiques des acylcarnitines ne reflètent pas nécessairement les concentrations tissulaires de celles-ci (Schooneman et al. 2014). Également, à ce jour, les seuils pathologiques pour les acylcarnitines, correspondant à des pathologies développementales sévères, sont très différentes des valeurs que nous avons retrouvées chez les patients déprimés. Il est à noter que par rapport aux autres études du même type, les résultats présentés dans cette thèse ont plus d'acylcarnitines se trouvant sous la LOD.

Enfin, nous n'avons pas pu étudier un groupe de patients déprimés unipolaires traités par placebo. Il est alors possible que certains des effets constatés soient en lien, non pas avec l'effet du traitement antidépresseur, mais avec celui d'autres éléments de la prise en charge globale durant cette étude naturaliste (prise en charge systémique, psychothérapeutique, environnementale, effet aspécifique, ...) (Quitkin et al. 1993). Néanmoins, il serait difficilement acceptable sur le plan éthique de traiter avec un placebo un patient souffrant d'un EDC sévère, induisant des risques vitaux (suicidaires) et sociaux majeurs pour les patients, alors que les antidépresseurs sont largement validés dans leur prise en charge (Malhi et al. 2021).

IV.7. Perspectives

IV.7.1. Perspectives physiopathologiques

Le dosage des acylcarnitines est une méthode de référence pour estimer l'activité de la β -oxydation des acides gras *in vivo*. Cependant, celle-ci ne permet ni une mesure exacte de la β -oxydation, ni la localisation tissulaire des éventuelles modifications. Afin d'approfondir cette question, des analyses enzymatiques de l'hélice de Lypen pourraient être réalisées sur des biopsies cérébrales et hépatiques dans différents modèles de dépression chez l'animal. Evidemment, chez l'être humain, les analyses cérébrales et hépatiques ne pourraient être réalisées que dans des études *post-mortem*. Néanmoins, la méthode de référence de la mesure de la β -oxydation pour les maladies de la β -oxydation des acides gras est une analyse enzymatique sur fibroblastes (Djouadi et al. 2016 ; Merritt II et al. 2018). Ainsi, des analyses de la β -oxydation des acides gras pourraient être faites chez des patients déprimés, tout particulièrement dans un contexte où des anomalies mitochondriales ont déjà été décrites dans des fibroblastes cutanés de patients souffrant d'un EDC (Kuffner et al. 2020). Concernant la voie des acylcarnitines, il serait également intéressant de réaliser un dosage de celles-ci dans les urines, une réabsorption rénale massive ayant lieu en cas de carence (Reuter et Evans 2012). Ces analyses urinaires, en association avec une prise en compte de l'alimentation, permettraient de mieux cibler les mécanismes sous-jacents en lien avec les modifications des profils métabolomiques des acylcarnitines.

Une poursuite des explorations entre les liens entre l'EDC et le stress oxydatif devra être faite. Par exemple, le stress oxydatif induit également une accélération du vieillissement cellulaire (Deledda et al. 2022), notamment un raccourcissement des télomères, qui a pu être identifié dans différents tissus dans l'EDC dans des études d'association (Muneer et Minhas 2019). Il serait intéressant d'étudier, sur des modèles animaux de dépression et des modèles cellulaires, la causalité qu'il pourrait y avoir entre le stress oxydatif et le vieillissement cellulaire dans la dépression.

In fine, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'EDC permettrait l'identification de nouveaux biomarqueurs d'intérêt diagnostiques et thérapeutiques pour la prise en charge du trouble, mais permettrait également la découverte et l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment pharmacologiques, pour son traitement.

IV.7.2. Perspectives diagnostiques et thérapeutiques

Les résultats devront être répliqués, tout particulièrement ceux présentant un caractère controversé dans un contexte où les études de métabolomique ne sont régulièrement pas reproduites (MacDonald et al. 2019). De même, une méta-analyse portant sur les profils métabolomiques des acylcarnitines pourrait être réalisée afin de dégager un consensus. Ces études permettraient de déterminer des seuils plasmatiques des acylcarnitines spécifiques de l'EDC dans un contexte de TDC, afin d'envisager ces métabolites comme des biomarqueurs de la pathologie.

De nombreux métabolites endogènes sont décrits comme étant associés au stress oxydatif et au trouble de l'humeur et pourraient ainsi être à la fois des biomarqueurs pertinents de la dépression et des cibles thérapeutiques d'intérêt. Par exemple, les concentrations plasmatiques de la mélatonine ont été décrites comme étant associées à l'EDC (Repova et al. 2022) et la voie mélatoninergique est déjà ciblée par l'agomélatine (Pompili et al. 2013).

Il a été montré par plusieurs équipes que les traitements antidépresseurs sont associés à l'apparition d'un syndrome métabolique (Corruble et al. 2015 ; Otte et al. 2016). De même, il a été décrit des associations entre les concentrations plasmatiques des acylcarnitines et le syndrome métabolique, chez des patients souffrant d'une pathologie mentale (B. Cao et al. 2020) ou non (Ma et al. 2019) et avec le métabolisme du glucose (Jacob et al. 2017). Il pourrait alors être pertinent d'étudier si les acylcarnitines plasmatiques sont des candidats intéressants comme biomarqueurs de l'apparition d'un syndrome métabolique après un traitement antidépresseur.

Des données récentes suggèrent des effets cliniques différentiels des antidépresseurs en fonction de leurs activités pro- (comme la venlafaxine ou la paroxérine) ou anti-mitochondriales (comme l'amitriptyline et l'escitalopram) (Gardea-Resendez et al. 2022). Ainsi, des associations entre les profils métabolomiques des acylcarnitines et la réponse aux traitements en fonction des caractéristiques mitochondriales des antidépresseurs pourraient être recherchées.

Enfin, l'interprétation et la signification des résultats des études d'association génétique et métabolique sont difficiles dans une maladie hautement hétérogène comme la dépression. Dans les futurs projets, une meilleure détermination phénotypique des patients devrait être envisagée (Ahmed et al. 2020 ; Paris 2014 ; Petschner et al. 2018).

V. CINQUIEME PARTIE : CONCLUSION

Ce travail avait pour but d'explorer et d'approfondir les données de la littérature sur les associations entre des biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, l'EDC dans un contexte de TDC et la réponse à un traitement antidépresseur.

Nous avons tout d'abord décrit qu'il n'y a pas d'association entre le polymorphisme génétique de *SOD2* (rs4880) et la dépression ou la réponse aux traitements antidépresseurs. Nous avons également montré que les taux plasmatiques d'ALC et de L-carnitine étaient modifiés chez des patients souffrant d'une dépression par rapport aux sujets sains. Après un traitement antidépresseur, ces paramètres étaient normalisés. De surcroît, les concentrations plasmatiques d'ALC et de L-carnitine permettent de prédire la réponse à un traitement antidépresseur. Enfin, nous avons révélé une altération des profils métabolomiques des acylcarnitines, suggérant une altération de la β -oxydation des acides gras chez les patients déprimés. Ces profils se corrigent partiellement après un traitement antidépresseur.

Ces résultats nécessitent une réplication et des explorations fonctionnelles, mais ils confortent les données explorant les liens entre des anomalies mitochondriales et la dépression. Finalement, ces données suggèrent non seulement que les voies des acylcarnitines et de la β -oxydation des acides gras pourraient être des biomarqueurs utiles au suivi de l'EDC dans un contexte de TDC, mais également des voies d'avenir dans la conception de thérapeutique innovante.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed, Ahmed T., Siamak MahmoudianDehkordi, Sudeepa Bhattacharyya, Matthias Arnold, Duan Liu, Drew Neavin, M. Arthur Moseley, et al. 2020. « Acylcarnitine Metabolomic Profiles Inform Clinically-Defined Major Depressive Phenotypes ». *Journal of Affective Disorders* 264 (mars): 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.122>.
- Ait Tayeb, Abd El Kader, Laurent Becquemont, Khalil El-Asmar, Kaina Mahmoudi, Romain Colle, Severine Trabado, Florence Gressier, Bruno Feve, Emmanuelle Corruble, et Céline Verstuyft. 2020. « SOD2 Genetic Polymorphism (Rs4880) Has No Impact on 6-month Response to Antidepressant Treatment and Inflammatory Biomarkers in Depressed Patients ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 126 (3): 289-95. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13385>.
- Ait Tayeb, Abd El Kader, Romain Colle, Khalil El-Asmar, Kenneth Chappell, Cécile Acquaviva-Bourdain, Denis J. David, Séverine Trabado, et al. 2021. « Plasma Acetyl-L -Carnitine and L -Carnitine in Major Depressive Episodes: A Case–Control Study before and after Treatment ». *Psychological Medicine*, octobre, 1-10. <https://doi.org/10.1017/S003329172100413X>.
- Allen, Josh, Raquel Romay-Tallon, Kyle J. Brymer, Hector J. Caruncho, et Lisa E. Kalynchuk. 2018. « Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression ». *Frontiers in Neuroscience* 12 (juin): 386. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00386>.
- APA, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- APA, Gelenberg, Alan J, Marlene P Freeman, John C Markowitz, Jerrold F Rosenbaum, Michael E Thase, Madhukar H Trivedi, Richard S Van Rhoads, et al. 2010. « Work Group On Major Depressive Disorder ». American Psychiatric Association
- Ari, Csilla, Zsolt Kovács, Gabor Juhasz, Cem Murdun, Craig R. Goldhagen, Andrew M. Koutnik, Angela M. Poff, Shannon L. Kesl, et Dominic P. D'Agostino. 2016. « Exogenous Ketone Supplements Reduce Anxiety-Related Behavior in Sprague-Dawley and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk Rats ». *Frontiers in Molecular Neuroscience* 9 (décembre). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00137>.
- Aureli, Tommaso, Alfredo Miccheli, Maria Enrica Di Cocco, Orlando Ghirardi, Alessandro Giuliani, Maria Teresa Ramacci, et Filippo Conti. 1994. « Effect of Acetyl-L-Carnitine on Recovery of Brain Phosphorus Metabolites and Lactic Acid Level during Reperfusion after Cerebral Ischemia in the Rat — Study by ¹³P- and ¹H-NMR Spectroscopy ». *Brain Research* 643 (1-2): 92-99. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90013-2).
- Bansal, Yashika, et Anurag Kuhad. 2016. « Mitochondrial Dysfunction in Depression ». *Current Neuropharmacology* 14 (6): 610-18. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160229114755>.
- Bartlett, Kim, et Simon Eaton. 2004. « Mitochondrial Beta-Oxidation ». *European Journal of Biochemistry* 271 (3): 462-69. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03947.x>.
- Becquemont, Laurent, Nicolas Picard, et Céline Verstuyft. 2017. « Éditorial ». *Thérapies* 72 (2): 171-72. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.008>.

- Beger, Richard D., Warwick Dunn, Michael A. Schmidt, Steven S. Gross, Jennifer A. Kirwan, Marta Cascante, et al. 2016. « Metabolomics Enables Precision Medicine: “A White Paper, Community Perspective” ». *Metabolomics* 12 (9): 149. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1094-6>.
- Behr, Guilherme A., José C. F. Moreira, et Benicio N. Frey. 2012. « Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012: 1-13. <https://doi.org/10.1155/2012/609421>.
- Bender, Ralf, et Stefan Lange. 2001. « Adjusting for Multiple Testing—When and How? » *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (4): 343-49. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00314-0).
- Berlin, Ivan, Christine Payan, Emmanuelle Corruble, et Alain J. Puech. 1999. « Serum thyroid-stimulating-hormone concentration as an index of severity of major depression ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2 (2): 105-10. <https://doi.org/10.1017/S146114579900139X>.
- Bersani, Giuseppe, Giuseppe Meco, Alessandro Denaro, Damien Liberati, Chiara Colletti, Raffaella Nicolai, Francesco Saverio Bersani, et Aleardo Koverech. 2013. « L-Acetylcarnitine in Dysthymic Disorder in Elderly Patients: A Double-Blind, Multicenter, Controlled Randomized Study vs. Fluoxetine ». *European Neuropsychopharmacology* 23 (10): 1219-25. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.013>.
- Bhatt, Shvetank, Anantha Naik Nagappa, et Chandragouda R. Patil. 2020. « Role of Oxidative Stress in Depression ». *Drug Discovery Today* 25 (7): 1270-76. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>.
- Bhattacharyya, Sudeepa, Ahmed T. Ahmed, Matthias Arnold, Duan Liu, Chunqiao Luo, Hongjie Zhu, Siamak Mahmoudiandehkordi, et al. 2019. « Metabolomic Signature of Exposure and Response to Citalopram/Escitalopram in Depressed Outpatients ». *Translational Psychiatry* 9 (1): 173. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0507-5>.
- Bigio, Benedetta, Aleksander A. Mathé, Vasco C. Sousa, Danielle Zelli, Per Svenningsson, Bruce S. McEwen, et Carla Nasca. 2016. « Epigenetics and Energetics in Ventral Hippocampus Mediate Rapid Antidepressant Action: Implications for Treatment Resistance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113 (28): 7906-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603111113>.
- Bilici, Mustafa, Hasan Efe, M.Arif Köroğlu, Hüseyin Avni Uydu, M. Bekaroğlu, et O. Değer. 2001. « Antioxidative Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Major Depression: Alterations by Antidepressant Treatments ». *Journal of Affective Disorders* 64 (1): 43-51. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00199-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00199-3).
- Biomarkers Definition Working Group, 2001. 2001. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69 (3): 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- Bonvallot, Nathalie, Marie Tremblay-Franco, Cecile Chevrier, Cecile Canlet, Laurent Debrauwer, Jean-Pierre Cravedi, et Sylvaine Cordier. 2014. « Potential Input From Metabolomics for Exploring and Understanding the Links Between Environment and Health ». *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 17 (1): 21-44. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.860318>.

- Bousman, Chad A., Susanne A. Bengesser, Katherine J. Aitchison, Azmeraw T. Amare, Harald Aschauer, Bernhard T. Baune, Bahareh Behroozi Asl, et al. 2021. « Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry ». *Pharmacopsychiatry* 54 (01): 5-17. <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>.
- Bresciani, Guilherme, Ivana Beatrice Mânica da Cruz, et Javier González-Gallego. 2015. « Manganese Superoxide Dismutase and Oxidative Stress Modulation ». In *Advances in Clinical Chemistry*, 68:87-130. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.001>.
- Brivio, Paola, Matteo Audano, Maria Teresa Gallo, Piotr Gruca, Magdalena Lason, Ewa Litwa, Fabio Fumagalli, Mariusz Papp, Nico Mitro, et Francesca Calabrese. 2022. « Metabolomic Signature and Mitochondrial Dynamics Outline the Difference between Vulnerability and Resilience to Chronic Stress ». *Translational Psychiatry* 12 (1): 87. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01856-7>.
- Bruce, Kimberley D., Andrea Zsombok, et Robert H. Eckel. 2017. « Lipid Processing in the Brain: A Key Regulator of Systemic Metabolism ». *Frontiers in Endocrinology* 8 (avril). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00060>.
- Brydges, Christopher R., Sudeepa Bhattacharyya, Siamak Mahmoudian Dehkordi, Yuri Milaneschi, Brenda Penninx, Rick Jansen, Bruce S. Kristal, et al. 2022. « Metabolomic and Inflammatory Signatures of Symptom Dimensions in Major Depression ». *Brain, Behavior, and Immunity* 102 (mai): 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.003>.
- Burcusa, Stephanie L., et William G. Iacono. 2007. « Risk for Recurrence in Depression ». *Clinical Psychology Review* 27 (8): 959-85. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>.
- Calabrese, V., C. Colombrita, R. Sultana, G. Scapagnini, M. Calvani, D.A. Butterfield, et A.M. Giuffrida Stella. 2006. « Redox Modulation of Heat Shock Protein Expression by Acetylcarnitine in Aging Brain: Relationship to Antioxidant Status and Mitochondrial Function ». *Antioxidants & Redox Signaling* 8 (3-4): 404-16. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.404>.
- Calderón, Naima, Luis Betancourt, Luis Hernández, et Pedro Rada. 2017. « A Ketogenic Diet Modifies Glutamate, Gamma-Aminobutyric Acid and Arginine Levels in the Hippocampus of Rats: A Microdialysis Study ». *Neuroscience Letters* 642 (mars): 158-62. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.014>.
- Cao, Bing, Yan Chen, Roger S. McIntyre, et Lailai Yan. 2020. « Acyl-Carnitine Plasma Levels and Their Association with Metabolic Syndrome in Individuals with Schizophrenia ». *Psychiatry Research* 293 (novembre): 113458. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113458>.
- Cao, Bing, Dongfang Wang, Zihang Pan, Elisa Brietzke, Roger S. McIntyre, Natalie Musial, Rodrigo B. Mansur, et al. 2019. « Characterizing Acyl-Carnitine Biosignatures for Schizophrenia: A Longitudinal Pre- and Post-Treatment Study ». *Translational Psychiatry* 9 (1): 19. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0353-x>.
- Cao, Xiong, Liang-Ping Li, Qian Wang, Qiong Wu, Hong-Hai Hu, Meng Zhang, Ying-Ying Fang, et al. 2013. « Astrocyte-Derived ATP Modulates Depressive-like Behaviors ». *Nature Medicine* 19 (6): 773-77. <https://doi.org/10.1038/nm.3162>.
- Carrozzino, Danilo, Chiara Patierno, Giovanni A. Fava, et Jenny Guidi. 2020. « The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions ». *Psychotherapy and Psychosomatics* 89 (3): 133-50. <https://doi.org/10.1159/000506879>.

- Cassol, Edana, Vikas Misra, Susan Morgello, Gregory D. Kirk, Shruti H. Mehta, et Dana Gabuzda. 2015. « Altered Monoamine and Acylcarnitine Metabolites in HIV-Positive and HIV-Negative Subjects With Depression ». *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 69 (1): 18-28. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000551>.
- Castelli, Florence Anne, Giulio Rosati, Christian Moguet, Celia Fuentes, Jose Marrugo-Ramírez, Thibaud Lefebvre, Hervé Volland, et al. 2022. « Metabolomics for Personalized Medicine: The Input of Analytical Chemistry from Biomarker Discovery to Point-of-Care Tests ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 414 (2): 759-89. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03586-z>.
- Chandley, Michelle J., Attila Szebeni, Katalin Szebeni, Hui Wang-Heaton, Jacob Garst, Craig A. Stockmeier, Nicole H. Lewis, et Gregory A. Ordway. 2022. « Markers of Elevated Oxidative Stress in Oligodendrocytes Captured from the Brainstem and Occipital Cortex in Major Depressive Disorder and Suicide ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 117 (juillet): 110559. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110559>.
- Chanson, Philippe, Armelle Arnoux, Maria Mavromati, Sylvie Brailly-Tabard, Catherine Massart, Jacques Young, Marie-Liesse Piketty, Jean-Claude Souberbielle, et for the VARIETE Investigators. 2016. « Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (9): 3450-58. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>.
- Chen, Fenghua, Maryam Ardalán, Betina Elfving, Gregers Wegener, Torsten M Madsen, et Jens R Nyengaard. 2018. « Mitochondria Are Critical for BDNF-Mediated Synaptic and Vascular Plasticity of Hippocampus Following Repeated Electroconvulsive Seizures ». *International Journal of Neuropsychopharmacology* 21 (3): 291-304. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx115>.
- Chen, Fenghua, Jibrin Danladi, Maryam Ardalán, Betina Elfving, Heidi K Müller, Gregers Wegener, Connie Sanchez, et Jens R Nyengaard. 2018. « A Critical Role of Mitochondria in BDNF-Associated Synaptic Plasticity After One-Week Vortioxetine Treatment ». *International Journal of Neuropsychopharmacology* 21 (6): 603-15. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy022>.
- Chen, Fenghua, Gregers Wegener, Torsten M. Madsen, et Jens R. Nyengaard. 2013. « Mitochondrial Plasticity of the Hippocampus in a Genetic Rat Model of Depression after Antidepressant Treatment ». *Synapse* 67 (3): 127-34. <https://doi.org/10.1002/syn.21622>.
- Chen, Jian-Jun, Jing Xie, Wen-Wen Li, Shun-Jie Bai, Wei Wang, Peng Zheng, et Peng Xie. 2019. « Age-Specific Urinary Metabolite Signatures and Functions in Patients with Major Depressive Disorder ». *Aging* 11 (17): 6626-37. <https://doi.org/10.18632/aging.102133>.
- Chen, Shili, Cong Wei, Peng Gao, Hongwei Kong, Zhenhua Jia, Chunxiu Hu, Weidong Dai, Yiling Wu, et Guowang Xu. 2014. « Effect of Allium Macrostemon on a Rat Model of Depression Studied by Using Plasma Lipid and Acylcarnitine Profiles from Liquid Chromatography/Mass Spectrometry ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 89 (février): 122-29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.10.045>.
- Chen, Yiyi, Xiaomin Cao, Wensi Zang, Shanyong Tan, Chun-quan Ou, Xiaoyan Shen, Tianming Gao, et Lianxu Zhao. 2019. « Intravenous Administration of Adenosine Triphosphate and Phosphocreatine Combined with Fluoxetine in Major Depressive

- Disorder: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study ». *Trials* 20 (1): 34. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3115-4>.
- Cherix, Antoine, Thomas Larrieu, Jocelyn Grosse, João Rodrigues, Bruce McEwen, Carla Nasca, Rolf Gruetter, et Carmen Sandi. 2020. « Metabolic Signature in Nucleus Accumbens for Anti-Depressant-like Effects of Acetyl-L-Carnitine ». *ELife* 9 (janvier): e50631. <https://doi.org/10.7554/eLife.50631>.
- Chisholm, Dan, Kim Sweeny, Peter Sheehan, Bruce Rasmussen, Filip Smit, Pim Cuijpers, et Shekhar Saxena. 2016. « Scaling-up Treatment of Depression and Anxiety: A Global Return on Investment Analysis ». *The Lancet Psychiatry* 3 (5): 415-24. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30024-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4).
- Chiu, K. 1999. « Correlation of Serum L-Carnitine and Dehydro-Epiandrosterone Sulphate Levels with Age and Sex in Healthy Adults ». *Age and Ageing* 28 (2): 211-16. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.211>.
- Ciavardelli, Domenico, Fabrizio Piras, Ada Consalvo, Claudia Rossi, Mirco Zucchelli, Carmine Di Ilio, Valerio Frazzini, Carlo Caltagirone, Gianfranco Spalletta, et Stefano L. Sensi. 2016. « Medium-Chain Plasma Acylcarnitines, Ketone Levels, Cognition, and Gray Matter Volumes in Healthy Elderly, Mildly Cognitively Impaired, or Alzheimer's Disease Subjects ». *Neurobiology of Aging* 43 (juillet): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.005>.
- Cipriani, Andrea, Toshi A Furukawa, Georgia Salanti, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, et al. 2018. « Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis ». *The Lancet* 391 (10128): 1357-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
- Colle, Romain, Marie Chupin, Claire Cury, Christophe Vandendrie, Florence Gressier, Patrick Hardy, Bruno Falissard, Olivier Colliot, Denis Ducreux, et Emmanuelle Corruble. 2015. « Depressed Suicide Attempters Have Smaller Hippocampus than Depressed Patients without Suicide Attempts ». *Journal of Psychiatric Research* 61 (février): 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.010>.
- Colle, Romain, Irène Dupong, Olivier Colliot, Eric Deflesselle, Patrick Hardy, Bruno Falissard, Denis Ducreux, Marie Chupin, et Emmanuelle Corruble. 2018. « Smaller Hippocampal Volumes Predict Lower Antidepressant Response/Remission Rates in Depressed Patients: A Meta-Analysis ». *The World Journal of Biological Psychiatry* 19 (5): 360-67. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1208840>.
- Colle, Romain, Khalil El Asmar, Céline Verstuyft, Pierre-Marie Lledo, Françoise Lazarini, Kenneth Chappell, Eric Deflesselle, et al. 2022. « The Olfactory Deficits of Depressed Patients Are Restored after Remission with Venlafaxine Treatment ». *Psychological Medicine* 52 (11): 2062-70. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003918>.
- Colle, Romain, Florence Gressier, Céline Verstuyft, Eric Deflesselle, Jean-Pierre Lépine, Florian Ferreri, Patrick Hardy, et al. 2015. « Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and 6-Month Antidepressant Remission in Depressed Caucasian Patients ». *Journal of Affective Disorders* 175 (avril): 233-40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.013>.
- Colle, Romain, Delphine de Larminat, Samuel Rotenberg, Franz Hozer, Patrick Hardy, Céline Verstuyft, Bruno Fève, et Emmanuelle Corruble. 2016. « Pioglitazone Could Induce

- Remission in Major Depression: A Meta-Analysis ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 13 (décembre): 9-16. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121149>.
- Colle, Romain, Perrine Masson, Céline Verstuyft, Bruno Fève, Erwan Werner, Claire Boursier-Neyret, Bernard Walther, et al. 2020. « Peripheral Tryptophan, Serotonin, Kynurenine, and Their Metabolites in Major Depression: A Case–Control Study ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 74 (2): 112-17. <https://doi.org/10.1111/pcn.12944>.
- Corruble, Emmanuelle, Khalil El Asmar, Severine Trabado, Céline Verstuyft, Bruno Falissard, Romain Colle, Anne-Cécile Petit, et al. 2015. « Treating Major Depressive Episodes with Antidepressants Can Induce or Worsen Metabolic Syndrome: Results of the METADAP Cohort ». *World Psychiatry* 14 (3): 366-67. <https://doi.org/10.1002/wps.20260>.
- Cracowski, J.-L., F. Chabot, J. Labarere, P. Faure, B. Degano, C. Schwebel, A. Chaouat, et al. 2014. « Proinflammatory Cytokine Levels Are Linked to Death in Pulmonary Arterial Hypertension ». *European Respiratory Journal* 43 (3): 915-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151313>.
- Cristofano, Adriana, Nadia Sapere, Giancarlo La Marca, Antonella Angiolillo, Michela Vitale, Graziamaria Corbi, Giovanni Scapagnini, et al. 2016. « Serum Levels of Acyl-Carnitines along the Continuum from Normal to Alzheimer’s Dementia ». Édité par Pradeep Garg. *PLOS ONE* 11 (5): e0155694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155694>.
- Cruz Jung, Ivo Emilio, Ivana Beatrice Mânica Cruz, Fernanda Barbisan, Alexis Trott, Lucien J. Houenou, Bárbara Osmarin Turra, Thiago Duarte, et al. 2020. « Superoxide Imbalance Triggered by Val16Ala-SOD2 Polymorphism Increases the Risk of Depression and Self-reported Psychological Stress in Free-living Elderly People ». *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 8 (2). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1080>.
- Cuccurazzu, Bruna, Valeria Bortolotto, Maria Maddalena Valente, Federica Ubezio, Aleardo Koverech, Pier Luigi Canonico, et Mariagrazia Grilli. 2013. « Upregulation of MGlu2 Receptors via NF-KB P65 Acetylation Is Involved in the Proneurogenic and Antidepressant Effects of Acetyl-L-Carnitine ». *Neuropsychopharmacology* 38 (11): 2220-30. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.121>.
- Dambrova, Maija, Marina Makrecka-Kuka, Janis Kuka, Reinis Vilskersts, Didi Nordberg, Misty M. Attwood, Stefan Smesny, et al. 2022. « Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials ». Édité par Jukka Hakkola. *Pharmacological Reviews* 74 (3): 506-51. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000408>.
- David, Denis J., Benjamin Adam Samuels, Quentin Rainer, Jing-Wen Wang, Douglas Marsteller, Indira Mendez, Michael Drew, et al. 2009. « Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression ». *Neuron* 62 (4): 479-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>.
- Davis, J, M Maes, A Andreazza, J J McGrath, S J Tye, et M Berk. 2015. « Towards a Classification of Biomarkers of Neuropsychiatric Disease: From Encompass to Compass ». *Molecular Psychiatry* 20 (2): 152-53. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.139>.
- Deledda, Andrea, Emanuele Giordano, Fernanda Velluzzi, Giovanna Flore, Sara Franceschelli, Lorenza Speranza, et Patrizio Ripari. 2022. « Mitochondrial Aging and Senolytic Natural Products with Protective Potential ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (24): 16219. <https://doi.org/10.3390/ijms232416219>.

- Di Cesare Mannelli, Lorenzo, Elisa Vivoli, Alberto Salvicchi, Nicola Schiavone, Aleardo Koverech, Masa Messano, Raffaella Nicolai, Paola Benatti, Alessandro Bartolini, et Carla Ghelardini. 2011. « Antidepressant-like Effect of Artemin in Mice: A Mechanism for Acetyl-L-Carnitine Activity on Depression ». *Psychopharmacology* 218 (2): 347-56. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2326-0>.
- Djouadi, Fatima, Florence Habarou, Carole Le Bachelier, Sacha Ferdinandusse, Dimitri Schlemmer, Jean François Benoist, Audrey Boutron, et al. 2016. « Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency in Human Cultured Fibroblasts: Effects of Bezafibrate ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39 (1): 47-58. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9871-3>.
- Dormoy, Valérian, et Thierry Massfelder. 2013. « La métabolomique au service de la médecine: L'exemple du carcinome rénal ». *médecine/sciences* 29 (5): 463-68. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013295007>.
- Duarte, T, I B M da Cruz, F Barbisan, D Capelleto, R N Moresco, et M M M F Duarte. 2016. « The Effects of Rosuvastatin on Lipid-Lowering, Inflammatory, Antioxidant and Fibrinolytics Blood Biomarkers Are Influenced by Val16Ala Superoxide Dismutase Manganese-Dependent Gene Polymorphism ». *The Pharmacogenomics Journal* 16 (6): 501-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.91>.
- Elbozan Cumurcu, Birgül, Huseyin Ozyurt, Omer Ates, Isil Gogcegoz Gul, Suleyman Demir, et Rifat Karlidag. 2013. « Analysis of Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD: Ala-9Val) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px: Pro 197 Leu) Gene Polymorphisms in Mood Disorders. » *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 13 (2): 109. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2013.2390>.
- Emmerzaal, Tim L., Graeme Preston, Bram Geenen, Vivienne Verweij, Maximilian Wiesmann, Elisavet Vasileiou, Femke Grüter, et al. 2020. « Impaired Mitochondrial Complex I Function as a Candidate Driver in the Biological Stress Response and a Concomitant Stress-Induced Brain Metabolic Reprogramming in Male Mice ». *Translational Psychiatry* 10 (1): 176. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0858-y>.
- Esposito, Luke A., Simon Melov, Alexander Panov, Barbara A. Cottrell, et Douglas C. Wallace. 1999. « Mitochondrial Disease in Mouse Results in Increased Oxidative Stress ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (9): 4820-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.4820>.
- Fabbri, C, K E Tansey, R H Perlis, J Hauser, N Henigsberg, W Maier, O Mors, et al. 2018. « New Insights into the Pharmacogenomics of Antidepressant Response from the GENDEP and STAR*D Studies: Rare Variant Analysis and High-Density Imputation ». *The Pharmacogenomics Journal* 18 (3): 413-21. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.44>.
- Fattal, Omar, Jessica Link, Kathleen Quinn, Bruce H. Cohen, et Kathleen Franco. 2007. « Psychiatric Comorbidity in 36 Adults with Mitochondrial Cytopathies ». *CNS Spectrums* 12 (6): 429-38. <https://doi.org/10.1017/S1092852900015303>.
- Ferrari, Federica, Antonella Gorini, et Roberto Federico Villa. 2015. « Functional Proteomics of Synaptic Plasma Membrane ATP-Ases of Rat Hippocampus: Effect of L-Acetylcarnitine and Relationships with Dementia and Depression Pathophysiology ». *European Journal of Pharmacology* 756 (juin): 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.011>.

- Filiou, Michaela D., et Carmen Sandi. 2019. « Anxiety and Brain Mitochondria: A Bidirectional Crosstalk ». *Trends in Neurosciences* 42 (9): 573-88. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.07.002>.
- Fritzen, Andreas Mæchel, Anne-Marie Lundsgaard, et Bente Kiens. 2020. « Tuning Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle with Dietary Fat and Exercise ». *Nature Reviews Endocrinology* 16 (12): 683-96. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0405-1>.
- Gaignard, Pauline, Pierre-Hadrien Becker, Elise Lebigot, Patrice Théron, et Abdelhamid Slama. 2018. « Les déficits de la chaîne respiratoire : démarche diagnostique des cytopathies mitochondriales ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2018 (501): 26-35. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30118-7).
- Gałecki, Piotr, Janusz Śmigielski, Antoni Florkowski, Kinga Bobińska, Tadeusz Pietras, et Janusz Szemraj. 2010. « Analysis of Two Polymorphisms of the Manganese Superoxide Dismutase Gene (Ile-58Thr and Ala-9Val) in Patients with Recurrent Depressive Disorder ». *Psychiatry Research* 179 (1): 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.016>.
- Gałecki, Piotr, Janusz Szemraj, Krzysztof Zboralski, Antoni Florkowski, et Andrzej Lewinski. 2009. « Relation between Functional Polymorphism of Catalase Gene (-262C>T) and Recurrent Depressive Disorder » 51 (3).
- Gamradt, Stefanie, Helge Hasselmann, Aline Taenzer, Jelena Brasanac, Victoria Stiglbauer, Arne Sattler, Max Sajitz-Hermstein, et al. 2021. « Reduced Mitochondrial Respiration in T Cells of Patients with Major Depressive Disorder ». *IScience* 24 (11): 103312. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103312>.
- Gardea-Resendez, Manuel, Brandon J. Coombes, Marin Veldic, Susannah J. Tye, Francisco Romo-Nava, Aysegul Ozerdem, Miguel L. Prieto, et al. 2022. « Antidepressants That Increase Mitochondrial Energetics May Elevate Risk of Treatment-Emergent Mania ». *Molecular Psychiatry*, décembre. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01888-x>.
- Gardner, A. 2003. « Alterations of Mitochondrial Function and Correlations with Personality Traits in Selected Major Depressive Disorder Patients ». *Journal of Affective Disorders* 76 (1-3): 55-68. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00067-8).
- Gardner, Ann, et Richard G. Boles. 2011. « Beyond the Serotonin Hypothesis: Mitochondria, Inflammation and Neurodegeneration in Major Depression and Affective Spectrum Disorders ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (3): 730-43. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.030>.
- Głombik, Katarzyna, Aneta Stachowicz, Ewa Trojan, Joanna Ślusarczyk, Maciej Suski, Katarzyna Chamera, Katarzyna Kotarska, Rafał Olszanecki, et Agnieszka Basta-Kaim. 2018. « Mitochondrial Proteomics Investigation of Frontal Cortex in an Animal Model of Depression: Focus on Chronic Antidepressant Drugs Treatment ». *Pharmacological Reports* 70 (2): 322-30. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.11.016>.
- Gong, Yu, Yi Chai, Jian-Hua Ding, Xiu-Lan Sun, et Gang Hu. 2011. « Chronic Mild Stress Damages Mitochondrial Ultrastructure and Function in Mouse Brain ». *Neuroscience Letters* 488 (1): 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.006>.
- Gorman, Gráinne S., Patrick F. Chinnery, Salvatore DiMauro, Michio Hirano, Yasutoshi Koga, Robert McFarland, Anu Suomalainen, David R. Thorburn, Massimo Zeviani, et Douglass M. Turnbull. 2016. « Mitochondrial Diseases ». *Nature Reviews Disease Primers* 2 (1): 16080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>.

- Gressier, Florence, Elodie Bouaziz, Céline Verstuyft, Patrick Hardy, Laurent Becquemont, et Emmanuelle Corruble. 2009. « 5-HTTLPR Modulates Antidepressant Efficacy in Depressed Women ». *Psychiatric Genetics* 19 (4): 195-200. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32832cef0d>.
- Hamilton, M. 1960. « A rating scale for depression ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23 (1): 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Hamilton, Peter J., Emily Y. Chen, Vladimir Tolstikov, Catherine J. Peña, Joseph A. Picone, Punit Shah, Kiki Panagopoulos, et al. 2020. « Chronic Stress and Antidepressant Treatment Alter Purine Metabolism and Beta Oxidation within Mouse Brain and Serum ». *Scientific Reports* 10 (1): 18134. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75114-5>.
- HAS. 2017. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours. Haute Autorité de santé.
- Hassan, Ahmed M., Giulia Mancano, Karl Kashofer, Esther E. Fröhlich, Andrija Matak, Raphaela Mayerhofer, Florian Reichmann, et al. 2019. « High-Fat Diet Induces Depression-like Behaviour in Mice Associated with Changes in Microbiome, Neuropeptide Y, and Brain Metabolome ». *Nutritional Neuroscience* 22 (12): 877-93. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1465713>.
- Herken, Hasan, Ahmet Gurel, Salih Selek, Ferah Armutcu, Murat Eren Ozen, Mahmut Bulut, Ozlem Kap, Mehmet Yumru, Haluk Asuman Savas, et Omer Akyol. 2007. « Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment ». *Archives of Medical Research* 38 (2): 247-52. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.005>.
- Holper, L, D Ben-Shachar, et Jj Mann. 2019. « Multivariate Meta-Analyses of Mitochondrial Complex I and IV in Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, Schizophrenia, Alzheimer Disease, and Parkinson Disease ». *Neuropsychopharmacology* 44 (5): 837-49. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090-0>.
- Holsboer, Florian. 2008. « How Can We Realize the Promise of Personalized Antidepressant Medicines? ». *Nature Reviews Neuroscience* 9 (8): 638-46. <https://doi.org/10.1038/nrn2453>.
- Horgusluoglu, Emrin, Ryan Neff, Won-Min Song, Minghui Wang, Qian Wang, Matthias Arnold, Jan Krumsiek, et al. 2021. « Integrative Metabolomics-genomics Approach Reveals Key Metabolic Pathways and Regulators of Alzheimer's Disease ». *Alzheimer's & Dementia*, novembre, alz.12468. <https://doi.org/10.1002/alz.12468>.
- Hori, H. 2000. « Manganese Superoxide Dismutase Gene Polymorphism and Schizophrenia Relation to Tardive Dyskinesia ». *Neuropsychopharmacology* 23 (2): 170-77. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00156-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00156-6).
- Houten, Sander Michel, et Ronald J. A. Wanders. 2010. « A General Introduction to the Biochemistry of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 33 (5): 469-77. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>.
- Howard, David M., Mark J. Adams, Toni-Kim Clarke, Jonathan D. Hafferty, Jude Gibson, Masoud Shirali, Jonathan R. I. Coleman, et al. 2019. « Genome-Wide Meta-Analysis of Depression Identifies 102 Independent Variants and Highlights the Importance of the Prefrontal Brain Regions ». *Nature Neuroscience* 22 (3): 343-52. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>.

- Hroudová, Jana, Zdeněk Fišar, Eva Kitzlerová, Martina Zvěřová, et Jiří Raboch. 2013. « Mitochondrial Respiration in Blood Platelets of Depressive Patients ». *Mitochondrion* 13 (6): 795-800. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.05.005>.
- Ihara, Yuetsu, Reiko Namba, Shigetoshi Kuroda, Takeshi Sato, et Teruo Shirabe. 1989. « Mitochondrial Encephalomyopathy (MELAS): Pathological Study and Successful Therapy with Coenzyme Q10 and Idebenone ». *Journal of the Neurological Sciences* 90 (3): 263-71. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(89\)90112-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(89)90112-3).
- Jacob, Saya, Michael Nodzinski, Anna C. Reissetter, James R. Bain, Michael J. Muehlbauer, Robert D. Stevens, Olga R. Ilkayeva, et al. 2017. « Targeted Metabolomics Demonstrates Distinct and Overlapping Maternal Metabolites Associated With BMI, Glucose, and Insulin Sensitivity During Pregnancy Across Four Ancestry Groups ». *Diabetes Care* 40 (7): 911-19. <https://doi.org/10.2337/dc16-2453>.
- Jardel, Claude, et Benoît Rucheton. 2018. « Diagnostic des maladies mitochondriales ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2018 (501): 36-48. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30119-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30119-9).
- Jensen, Nicole Jacqueline, Helena Zander Wodschow, Malin Nilsson, et Jørgen Rungby. 2020. « Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (22): 8767. <https://doi.org/10.3390/ijms21228767>.
- Jiménez-Fernández, Sara, Manuel Gurpegui, Daniel Garrote-Rojas, Luis Gutiérrez-Rojas, María D. Carretero, et Christoph U. Correll. 2022. « Oxidative Stress Parameters and Antioxidants in Adults with Unipolar or Bipolar Depression versus Healthy Controls: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 314 (octobre): 211-21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.015>.
- Jollant, Fabrice, Fabricio Perreira, Laura M. Fiori, Stéphane Richard-Devantoy, Pierre-Eric Lutz, Raoul Belzeaux, et Gustavo Turecki. 2020. « Neural and Molecular Correlates of Psychological Pain during Major Depression, and Its Link with Suicidal Ideas ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 100 (juin): 109909. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109909>.
- Jones, Lauren L., David A. McDonald, et Peggy R. Borum. 2010. « Acylcarnitines: Role in Brain ». *Progress in Lipid Research* 49 (1): 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.08.004>.
- Jukic, Marin, Filip Milosavljević, Espen Molden, et Magnus Ingelman-Sundberg. 2022. « Pharmacogenomics in Treatment of Depression and Psychosis: An Update ». *Trends in Pharmacological Sciences* 43 (12): 1055-69. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>.
- Juranville, Anne. 2009. « Dépression et mélancolie ». *Le Carnet PSY* 132 (1): 46. <https://doi.org/10.3917/lcp.132.0046>.
- Kaddurah-Daouk, R, et R M Weinshilboum. 2014. « Pharmacometabolomics: Implications for Clinical Pharmacology and Systems Pharmacology ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 95 (2): 154-67. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.217>.
- Karabatsiakos, A, C Böck, J Salinas-Manrique, S Kolassa, E Calzia, D E Dietrich, et I-T Kolassa. 2014. « Mitochondrial Respiration in Peripheral Blood Mononuclear Cells Correlates with Depressive Subsymptoms and Severity of Major Depression ». *Translational Psychiatry* 4 (6): e397-e397. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.44>.

- Kendall, K. M., E. Van Assche, T. F. M. Andlauer, K. W. Choi, J. J. Luykx, E. C. Schulte, et Y. Lu. 2021. « The Genetic Basis of Major Depression ». *Psychological Medicine* 51 (13): 2217-30. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>.
- Kennedy, Sidney H., et Amanda K. Ceniti. 2018. « Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection ». *The Canadian Journal of Psychiatry* 63 (5): 308-13. <https://doi.org/10.1177/0706743717748883>.
- Kennis, Mitzy, Lotte Gerritsen, Marije van Dalen, Alishia Williams, Pim Cuijpers, et Claudi Bockting. 2020. « Prospective Biomarkers of Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Molecular Psychiatry* 25 (2): 321-38. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>.
- Khanzode, Suchet D., Ganesh N. Dakhale, Shruti S. Khanzode, Anand Saoji, et R. Palasodkar. 2003. « Oxidative Damage and Major Depression: The Potential Antioxidant Action of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors ». *Redox Report* 8 (6): 365-70. <https://doi.org/10.1179/135100003225003393>.
- Kiens, Bente. 2006. « Skeletal Muscle Lipid Metabolism in Exercise and Insulin Resistance ». *Physiological Reviews* 86 (1): 205-43. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2004>.
- Kimura, Seiji, et Fumiaki Amemiya. 1990. « Brain and Liver Pathology in a Patient with Carnitine Deficiency ». *Brain and Development* 12 (4): 436-39. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(12\)80079-9](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(12)80079-9).
- Klinedinst, N. Jennifer, et William T. Regenold. 2015. « A Mitochondrial Bioenergetic Basis of Depression ». *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 47 (1-2): 155-71. <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9584-6>.
- Knottnerus, Suzan J. G., Jeannette C. Bleeker, Rob C. I. Wüst, Sacha Ferdinandusse, Lodewijk IJlst, Frits A. Wijburg, Ronald J. A. Wanders, Gepke Visser, et Riekelt H. Houtkooper. 2018. « Disorders of Mitochondrial Long-Chain Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 19 (1): 93-106. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>.
- Koene, S., T.L. Kozicz, R.J.T. Rodenburg, C.M. Verhaak, M.C. de Vries, S. Wortmann, L. van de Heuvel, J.A.M. Smeitink, et E. Morava. 2009. « Major Depression in Adolescent Children Consecutively Diagnosed with Mitochondrial Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 114 (1-3): 327-32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.023>.
- Köhler, C. A., T. H. Freitas, M. Maes, N. Q. de Andrade, C. S. Liu, B. S. Fernandes, B. Stubbs, et al. 2017. « Peripheral Cytokine and Chemokine Alterations in Depression: A Meta-Analysis of 82 Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135 (5): 373-87. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>.
- Köhler, Cristiano A., Thiago H. Freitas, Brendon Stubbs, Michael Maes, Marco Solmi, Nicola Veronese, Nayanna Q. de Andrade, et al. 2017. « Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Molecular Neurobiology*, juin. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>.
- Kotan, Vahap Ozan, Emre Sarandol, Emine Kirhan, Guven Ozkaya, et Selcuk Kirli. 2011. « Effects of Long-Term Antidepressant Treatment on Oxidative Status in Major Depressive Disorder: A 24-Week Follow-up Study ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (5): 1284-90. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.03.021>.

- Kraus, Christoph, Bashkim Kadriu, Rupert Lanzenberger, Carlos A. Zarate, et Siegfried Kasper. 2019. « Prognosis and Improved Outcomes in Major Depression: A Review ». *Translational Psychiatry* 9 (1): 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>.
- Kriisa, Kärt, Liisa Leppik, Roman Balõtšev, Aigar Ottas, Ursel Soomets, Kati Koido, Vallo Volke, et al. 2017. « Profiling of Acylcarnitines in First Episode Psychosis before and after Antipsychotic Treatment ». *Journal of Proteome Research* 16 (10): 3558-66. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00279>.
- Kuffner, Kerstin, Julian Triebelhorn, Katrin Meindl, Christoph Benner, André Manook, Daniel Sudria-Lopez, Ramona Siebert, et al. 2020. « Major Depressive Disorder Is Associated with Impaired Mitochondrial Function in Skin Fibroblasts ». *Cells* 9 (4): 884. <https://doi.org/10.3390/cells9040884>.
- Kundi, Michael. 2006. « Causality and the Interpretation of Epidemiologic Evidence ». *Environmental Health Perspectives* 114 (7): 969-74. <https://doi.org/10.1289/ehp.8297>.
- Kupfer, David J, Ellen Frank, et Mary L Phillips. 2012. « Major Depressive Disorder: New Clinical, Neurobiological, and Treatment Perspectives ». *The Lancet* 379 (9820): 1045-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8).
- La Morgia, C., A. Maresca, L. Caporali, M. L. Valentino, et V. Carelli. 2020. « Mitochondrial Diseases in Adults ». *Journal of Internal Medicine* 287 (6): 592-608. <https://doi.org/10.1111/joim.13064>.
- Lam, Raymond W., Diane McIntosh, JianLi Wang, Murray W. Enns, Theo Kolivakis, Erin E. Michalak, Jitender Sareen, et al. 2016. « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care ». *The Canadian Journal of Psychiatry* 61 (9): 510-23. <https://doi.org/10.1177/0706743716659416>.
- Lam, Tony K T, Gary J Schwartz, et Luciano Rossetti. 2005. « Hypothalamic Sensing of Fatty Acids ». *Nature Neuroscience* 8 (5): 579-84. <https://doi.org/10.1038/nn1456>.
- Lau, T, B Bigio, D Zelli, B S McEwen, et C Nasca. 2017. « Stress-Induced Structural Plasticity of Medial Amygdala Stellate Neurons and Rapid Prevention by a Candidate Antidepressant ». *Molecular Psychiatry* 22 (2): 227-34. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.68>.
- Lecocq, Aurélie, Mehdi Ammi, et Élodie Bellarbre. 2016. « Le score de propension : un guide méthodologique pour les recherches expérimentales et quasi expérimentales en éducation ». *Mesure et évaluation en éducation* 37 (2): 69-100. <https://doi.org/10.7202/1035914ar>.
- Monkol Lek, Konrad J. Karczewski, Eric V. Minikel, Kaitlin E. Samocha, Eric Banks, Timothy Fennell, et al. 2016. « Analysis of Protein-Coding Genetic Variation in 60,706 Humans ». *Nature* 536 (7616): 285-91. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
- Liang, Liang, Junyu Chen, Ling Xiao, Qing Wang, et Gaohua Wang. 2022. « Mitochondrial Modulators in the Treatment of Bipolar Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Translational Psychiatry* 12 (1): 4. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01727-7>.
- Lindenau, Jörg, Heiko Noack, Heiko Pospel, Kotharo Asayama, et Gerald Wolf. 2000. « Cellular Distribution of Superoxide Dismutases in the Rat CNS ». *Glia* 29 (1): 25-34.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(20000101\)29:1<25::AID-GLIA3>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(20000101)29:1<25::AID-GLIA3>3.0.CO;2-G).

- Liu, Jiankang, Elizabeth Head, Hirohiko Kuratsune, Carl W. Cotman, et Bruce N. Ames. 2004. « Comparison of the Effects of L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine on Carnitine Levels, Ambulatory Activity, and Oxidative Stress Biomarkers in the Brain of Old Rats ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1033 (1): 117-31. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.011>.
- Liu, Tao, Shuming Zhong, Xiaoxiao Liao, Jian Chen, Tingting He, Shunkai Lai, et Yanbin Jia. 2015. « A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression ». Édité par Xiang Yang Zhang. *PLOS ONE* 10 (10): e0138904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>.
- Liu, Weina, et Chenglin Zhou. 2012. « Corticosterone Reduces Brain Mitochondrial Function and Expression of Mitofusin, BDNF in Depression-like Rodents Regardless of Exercise Preconditioning ». *Psychoneuroendocrinology* 37 (7): 1057-70. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.003>.
- Liu, Xinyu, Peng Zheng, Xinjie Zhao, Yuqing Zhang, Chunxiu Hu, Jia Li, Jieyu Zhao, Jingjing Zhou, Peng Xie, et Guowang Xu. 2015. « Discovery and Validation of Plasma Biomarkers for Major Depressive Disorder Classification Based on Liquid Chromatography–Mass Spectrometry ». *Journal of Proteome Research* 14 (5): 2322-30. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00144>.
- Lopresti, Adrian L., Garth L. Maker, Sean D. Hood, et Peter D. Drummond. 2014. « A Review of Peripheral Biomarkers in Major Depression: The Potential of Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48 (janvier): 102-11. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>.
- Lucca, Giancarlo, Clarissa M. Comim, Samira S. Valvassori, Gislaine Z. Réus, Francieli Vuolo, Fabrícia Petronilho, Felipe Dal-Pizzol, Elaine C. Gavioli, et João Quevedo. 2009. « Effects of Chronic Mild Stress on the Oxidative Parameters in the Rat Brain ». *Neurochemistry International* 54 (5-6): 358-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.001>.
- Lucca, Giancarlo, Clarissa M. Comim, Samira S. Valvassori, Gislaine Z. Réus, Francieli Vuolo, Fabrícia Petronilho, Elaine C. Gavioli, Felipe Dal-Pizzol, et João Quevedo. 2009. « Increased Oxidative Stress in Submitochondrial Particles into the Brain of Rats Submitted to the Chronic Mild Stress Paradigm ». *Journal of Psychiatric Research* 43 (9): 864-69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.11.002>.
- Ma, Yiwei, Liang Sun, Jun Li, Yao Hu, Zhenji Gan, Geng Zong, He Zheng, et al. 2019. « Erythrocyte PUFAs, Circulating Acylcarnitines, and Metabolic Syndrome Risk: A Prospective Study in Chinese ». *Journal of Lipid Research* 60 (2): 421-29. <https://doi.org/10.1194/jlr.P088005>.
- MacDonald, Kellie, Ankur Krishnan, Emily Cervenka, Grace Hu, Elena Guadagno, et Yannis Trakadis. 2019. « Biomarkers for Major Depressive and Bipolar Disorders Using Metabolomics: A Systematic Review ». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 180 (2): 122-37. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32680>.
- Madiraju, Padma, Shri V. Pande, Marc Prentki, et S.R. Murthy Madiraju. 2009. « Mitochondrial Acetylcarnitine Provides Acetyl Groups for Nuclear Histone Acetylation ». *Epigenetics* 4 (6): 399-403. <https://doi.org/10.4161/epi.4.6.9767>.

- Maes, Michael, Ivanka Mihaylova, Marta Kubera, Marc Uytterhoeven, Nicolas Vrydags, et Eugene Bosmans. 2010. « Increased Plasma Peroxides and Serum Oxidized Low Density Lipoprotein Antibodies in Major Depression: Markers That Further Explain the Higher Incidence of Neurodegeneration and Coronary Artery Disease ». *Journal of Affective Disorders* 125 (1-3): 287-94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.014>.
- MahmoudianDehkordi, Siamak, Ahmed T. Ahmed, Sudeepa Bhattacharyya, Xianlin Han, Rebecca A. Baillie, Matthias Arnold, Michelle K. Skime, et al. 2021. « Alterations in Acylcarnitines, Amines, and Lipids Inform about the Mechanism of Action of Citalopram/Escitalopram in Major Depression ». *Translational Psychiatry* 11 (1): 153. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01097-6>.
- Malaguarnera, Mariano. 2012. « Carnitine Derivatives: Clinical Usefulness ». *Current Opinion in Gastroenterology* 28 (2): 166-76. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283505a3b>.
- Malaguarnera, Mariano, Rita Bella, Marco Vacante, Maria Giordano, Giulia Malaguarnera, Maria Pia Gargante, Massimo Motta, Antonio Mistretta, Liborio Rampello, et Giovanni Pennisi. 2011. « Acetyl- L -Carnitine Reduces Depression and Improves Quality of Life in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy ». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 46 (6): 750-59. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.565067>.
- Malhi, Gin S, Erica Bell, Darryl Bassett, Philip Boyce, Richard Bryant, Philip Hazell, Malcolm Hopwood, et al. 2021. « The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders ». *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 55 (1): 7-117. <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>.
- Malhi, Gin S, et J John Mann. 2018. « Depression ». *The Lancet* 392 (10161): 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Mallinckrodt, Craig H, Todd M Sanger, Sanjay Dubé, David J DeBrot, Geert Molenberghs, Raymond J Carroll, William Z Potter, et Gary D Tollefson. 2003. « Assessing and Interpreting Treatment Effects in Longitudinal Clinical Trials with Missing Data ». *Biological Psychiatry* 53 (8): 754-60. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01867-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01867-X).
- Mancuso, Michelangelo, Giulia Ricci, Anna Choub, Massimiliano Filosto, Salvatore DiMauro, Guido Davidzon, Alessandra Tessa, Filippo M. Santorelli, Luigi Murri, et Gabriele Siciliano. 2008. « Autosomal Dominant Psychiatric Disorders and Mitochondrial DNA Multiple Deletions: Report of a Family ». *Journal of Affective Disorders* 106 (1-2): 173-77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.016>.
- Manji, Husseini, Tadafumi Kato, Nicholas A. Di Prospero, Seth Ness, M. Flint Beal, Michael Krams, et Guang Chen. 2012. « Impaired Mitochondrial Function in Psychiatric Disorders ». *Nature Reviews Neuroscience* 13 (5): 293-307. <https://doi.org/10.1038/nrn3229>.
- Marazziti, D., S. Baroni, M. Picchetti, P. Landi, S. Silvestri, E. Vatteroni, et M. Catena Dell'Osso. 2011. « Mitochondrial Alterations and Neuropsychiatric Disorders ». *Current Medicinal Chemistry* 18 (30): 4715-21. <https://doi.org/10.2174/092986711797379221>.
- Marcon, Matheus, Ricieri Mocelin, Diogo L. de Oliveira, Alex Sander da Rosa Araujo, Ana P. Herrmann, et Angelo Piato. 2019. « Acetyl-L-Carnitine as a Putative Candidate for the Treatment of Stress-Related Psychiatric Disorders: Novel Evidence from a Zebrafish Model ». *Neuropharmacology* 150 (mai): 145-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.024>.

- Martin, Hugo, Sébastien Bullich, Maud Martinat, Mathilde Chataigner, Mathieu Di Miceli, Vincent Simon, Samantha Clark, et al. 2022. « Insulin Modulates Emotional Behavior through a Serotonin-Dependent Mechanism ». *Molecular Psychiatry*, octobre. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01812-3>.
- Martinotti, Giovanni, Sara Andreoli, Daniela Reina, Marco Di Nicola, Ilaria Ortolani, Daniela Tedeschi, Fabrizio Fanella, et al. 2011. « Acetyl-L-Carnitine in the Treatment of Anhedonia, Melancholic and Negative Symptoms in Alcohol Dependent Subjects ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (4): 953-58. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.013>.
- Martins-de-Souza, D, P C Guest, L W Harris, N Vanattou-Saifoudine, M J Webster, H Rahmoune, et S Bahn. 2012. « Identification of Proteomic Signatures Associated with Depression and Psychotic Depression in Post-Mortem Brains from Major Depression Patients ». *Translational Psychiatry* 2 (3): e87-e87. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.13>.
- Marx, Wolfgang, Melissa Lane, Meghan Hockey, Hajara Aslam, Michael Berk, Ken Walder, Alessandra Borsini, et al. 2021. « Diet and Depression: Exploring the Biological Mechanisms of Action ». *Molecular Psychiatry* 26 (1): 134-50. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00925-x>.
- Mattson, Mark P., Marc Gleichmann, et Aiwu Cheng. 2008. « Mitochondria in Neuroplasticity and Neurological Disorders ». *Neuron* 60 (5): 748-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.010>.
- McClain, Lora Lee, Patricia Shaw, Roisin Sabol, Anna Maria Chedia, Anna Maria Segretti, Manivel Rengasamy, David N. Finegold, Lisa Pan, et David Gerard Peters. 2020. « Rare Variants and Biological Pathways Identified in Treatment-refractory Depression ». *Journal of Neuroscience Research* 98 (7): 1322-34. <https://doi.org/10.1002/jnr.24609>.
- McCoin, Colin S., Trina A. Knotts, et Sean H. Adams. 2015. « Acylcarnitines—Old Actors Auditioning for New Roles in Metabolic Physiology ». *Nature Reviews Endocrinology* 11 (10): 617-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.129>.
- McGarry, J D, C Robles-Valdes, et D W Foster. 1975. « Role of Carnitine in Hepatic Ketogenesis. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 72 (11): 4385-88. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.11.4385>.
- Mednova, Irina A., Alexander A. Chernonosov, Marat F. Kasakin, Elena G. Kornetova, Arkadiy V. Semke, Nikolay A. Bokhan, Vladimir V. Koval, et Svetlana A. Ivanova. 2021. « Amino Acid and Acylcarnitine Levels in Chronic Patients with Schizophrenia: A Preliminary Study ». *Metabolites* 11 (1): 34. <https://doi.org/10.3390/metabo11010034>.
- Merritt II, J. Lawrence, Marie Norris, et Shibani Kanungo. 2018. « Fatty Acid Oxidation Disorders ». *Annals of Translational Medicine* 6 (24): 473-473. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.57>.
- Merritt, J. Lawrence, Erin MacLeod, Agnieszka Jurecka, et Bryan Hainline. 2020. « Clinical Manifestations and Management of Fatty Acid Oxidation Disorders ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 21 (4): 479-93. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09568-3>.
- Miao, Lu, et Daret K. St. Clair. 2009. « Regulation of Superoxide Dismutase Genes: Implications in Disease ». *Free Radical Biology and Medicine* 47 (4): 344-56. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018>.

- Michel, Tanja Maria, Sophia Frangou, Dorothea Thiemeyer, Sibylle Camara, Julia Jecel, Keinosuke Nara, Andreas Brunklaus, Robert Zochling, et Peter Riederer. 2007. « Evidence for Oxidative Stress in the Frontal Cortex in Patients with Recurrent Depressive Disorder—a Postmortem Study ». *Psychiatry Research* 151 (1-2): 145-50. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.013>.
- Mihalik, Stephanie J., Bret H. Goodpaster, David E. Kelley, Donald H. Chace, Jerry Vockley, Frederico G.S. Toledo, et James P. DeLany. 2010. « Increased Levels of Plasma Acylcarnitines in Obesity and Type 2 Diabetes and Identification of a Marker of Glucolipotoxicity ». *Obesity* 18 (9): 1695-1700. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.510>.
- Milaneschi, Yuri, Matthias Arnold, Gabi Kastenmüller, Siamak Mahmoudian Dehkordi, Ranga R. Krishnan, Boadie W. Dunlop, A. John Rush, Brenda W.J.H. Penninx, et Rima Kaddurah-Daouk. 2022. « Genomics-Based Identification of a Potential Causal Role for Acylcarnitine Metabolism in Depression ». *Journal of Affective Disorders* 307 (juin): 254-63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.070>.
- Milosavljevic, Filip, Nikola Bukvic, Zorana Pavlovic, Cedo Miljevic, Vesna Pešic, Espen Molden, Magnus Ingelman-Sundberg, Stefan Leucht, et Marin M. Jukic. 2021. « Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA Psychiatry* 78 (3): 270. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>.
- Mineur, Yann S., Catherine Belzung, et Wim E. Crusio. 2006. « Effects of Unpredictable Chronic Mild Stress on Anxiety and Depression-like Behavior in Mice ». *Behavioural Brain Research* 175 (1): 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.029>.
- Misgeld, Thomas, et Thomas L. Schwarz. 2017. « Mitostasis in Neurons: Maintaining Mitochondria in an Extended Cellular Architecture ». *Neuron* 96 (3): 651-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.055>.
- Mitchell, E. 1978. « Carnitine Metabolism in Human Subjects. I. Normal Metabolism ». *Am J Clin Nutr* 31 (2): 293-306.
- Mitro, Susanna D., Gloria T. Larrabure-Torrealva, Sixto E. Sanchez, Samantha A. Molsberry, Michelle A. Williams, Clary Clish, et Bizu Gelaye. 2020. « Metabolomic Markers of Antepartum Depression and Suicidal Ideation ». *Journal of Affective Disorders* 262 (février): 422-28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.061>.
- Moaddel, Ruin, Michelle Shardell, Mohammed Khadeer, Jacqueline Lovett, Bashkim Kadriu, Sarangan Ravichandran, Patrick J. Morris, et al. 2018. « Plasma Metabolomic Profiling of a Ketamine and Placebo Crossover Trial of Major Depressive Disorder and Healthy Control Subjects ». *Psychopharmacology* 235 (10): 3017-30. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4992-7>.
- Mocking, Roel J. T., Jane C. Naviaux, Kefeng Li, Lin Wang, Jonathan M. Monk, A. Taylor Bright, Caroline A. Figueroa, et al. 2021. « Metabolic Features of Recurrent Major Depressive Disorder in Remission, and the Risk of Future Recurrence ». *Translational Psychiatry* 11 (1): 37. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01182-w>.
- Moncrieff, Joanna, Ruth E. Cooper, Tom Stockmann, Simone Amendola, Michael P. Hengartner, et Mark A. Horowitz. 2022. « The Serotonin Theory of Depression: A Systematic Umbrella Review of the Evidence ». *Molecular Psychiatry*, juillet. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>.

- Montano, Marco Aurélio Echart, Ivana Beatrice Mânica da Cruz, Marta Maria Medeiros Frescura Duarte, Cristina da Costa Krewer, Maria Izabel de Ugalde Marques da Rocha, Maria Fernanda Mânica-Cattani, Felix Alexandre Antunes Soares, et al. 2012. « Inflammatory Cytokines in Vitro Production Are Associated with Ala16Val Superoxide Dismutase Gene Polymorphism of Peripheral Blood Mononuclear Cells ». *Cytokine* 60 (1): 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.022>.
- Moore, Constance M, et Maurizio Fava. 1997. « Lower Levels of Nucleoside Triphosphate in the Basal Ganglia of Depressed Subjects: A Phosphorous-31 Magnetic Resonance Spectroscopy Study ». *Am J Psychiatry*, 3.
- Morales, Joannella, Danielle Welter, Emily H. Bowler, Maria Cerezo, Laura W. Harris, Aoife C. McMahan, Peggy Hall, et al. 2018. « A Standardized Framework for Representation of Ancestry Data in Genomics Studies, with Application to the NHGRI-EBI GWAS Catalog ». *Genome Biology* 19 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1396-2>.
- Moreno-Fernández, Ana M., Mario D. Cordero, Juan Garrido-Maraver, Elísabet Alcocer-Gómez, Nieves Casas-Barquero, María I. Carmona-López, José Antonio Sánchez-Alcázar, et Manuel de Miguel. 2012. « Oral Treatment with Amitriptyline Induces Coenzyme Q Deficiency and Oxidative Stress in Psychiatric Patients ». *Journal of Psychiatric Research* 46 (3): 341-45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.11.002>.
- Mørkholt, Anne Skøttrup, Ove Wiborg, Jette G. K. Nieland, Søren Nielsen, et John Dirk Nieland. 2017. « Blocking of Carnitine Palmitoyl Transferase 1 Potently Reduces Stress-Induced Depression in Rat Highlighting a Pivotal Role of Lipid Metabolism ». *Scientific Reports* 7 (1): 2158. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02343-6>.
- Morris, G., K. R. Walder, M. Berk, W. Marx, A. J. Walker, M. Maes, et B. K. Puri. 2020. « The Interplay between Oxidative Stress and Bioenergetic Failure in Neuropsychiatric Illnesses: Can We Explain It and Can We Treat It? » *Molecular Biology Reports* 47 (7): 5587-5620. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05590-5>.
- Muilwijk, Mirthe, Frédéric M Vaz, Carlos Celis-Morales, Ron J G Peters, et Irene G M van Valkengoed. 2018. « The Association of Acylcarnitines and Amino Acids With Age in Dutch and South-Asian Surinamese Living in Amsterdam ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103 (10): 3783-91. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00809>.
- Mukerji, Shibani S, Vikas Misra, David R Lorenz, Sukrutha Chettimada, Kiana Keller, Scott Letendre, Ronald J Ellis, Susan Morgello, Robert A Parker, et Dana Gabuzda. 2021. « Low Neuroactive Steroids Identifies a Biological Subtype of Depression in Adults with Human Immunodeficiency Virus on Suppressive Antiretroviral Therapy ». *The Journal of Infectious Diseases* 223 (9): 1601-11. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa104>.
- Muneer, Ather, et Fareed Aslam Minhas. 2019. « Telomere Biology in Mood Disorders: An Updated, Comprehensive Review of the Literature ». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 17 (3): 343-63. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.3.343>.
- Munro, Daniel, et Jason R. Treberg. 2017. « A Radical Shift in Perspective: Mitochondria as Regulators of Reactive Oxygen Species ». *Journal of Experimental Biology* 220 (7): 1170-80. <https://doi.org/10.1242/jeb.132142>.
- Murphy, Michael P., et Richard C. Hartley. 2018. « Mitochondria as a Therapeutic Target for Common Pathologies ». *Nature Reviews Drug Discovery* 17 (12): 865-86. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.174>.

- Nasca, Carla, Benedetta Bigio, Francis S. Lee, Sarah P. Young, Marin M. Kautz, Ashly Albright, James Beasley, et al. 2018. « Acetyl- L -Carnitine Deficiency in Patients with Major Depressive Disorder ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (34): 8627-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801609115>.
- Nasca, Carla, Dionysios Xenos, Ylenia Barone, Alessandra Caruso, Sergio Scaccianoce, Francesco Matrisciano, Giuseppe Battaglia, et al. 2013. « L -Acetylcarnitine Causes Rapid Antidepressant Effects through the Epigenetic Induction of MGlu2 Receptors ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (12): 4804-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216100110>.
- Nedic Erjavec, Gordana, Marina Sagud, Matea Nikolac Perkovic, Dubravka Svob Strac, Marcela Konjevod, Lucija Tudor, Sandra Uzun, et Nela Pivac. 2021. « Depression: Biological Markers and Treatment ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 105 (mars): 110139. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110139>.
- Nie, Li-Juan, Jun Liang, Feng Shan, Bao-Shi Wang, Yuan-Yuan Mu, Xie-Hai Zhou, et Qing-Rong Xia. 2021. « L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine: Potential Novel Biomarkers for Major Depressive Disorder ». *Frontiers in Psychiatry* 12 (septembre): 671151. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.671151>.
- Nie, Li-Juan, Jun Liang, Feng Shan, Ya-Yun Xu, Chun-Yu Yan, Xuan Zhou, Zhuo-Yu Cheng, et Qing-Rong Xia. 2021. « A UPLC–MS/MS Method for Determination of Endogenous L -carnitine and Acetyl- L -carnitine in Serum of Patients with Depression ». *Biomedical Chromatography* 35 (3). <https://doi.org/10.1002/bmc.4991>.
- Nobis, Aleksander, Daniel Zalewski, et Napoleon Waszkiewicz. 2020. « Peripheral Markers of Depression ». *Journal of Clinical Medicine* 9 (12): 3793. <https://doi.org/10.3390/jcm9123793>.
- Nowoczyn, Marie, Cécile Acquaviva-Bourdain, Christelle Corne, Régine Minet-Quinard, Laetitia Van Noolen, Roselyne Garnotel, et Anne-Frédérique Dessein. 2020. « Recommendations for acylcarnitine profile analysis ». *Annales de Biologie Clinique* 78 (5): 537-46. <https://doi.org/10.1684/abc.2020.1582>.
- Nsiah-Sefaa, Abena, et Matthew McKenzie. 2016. « Combined Defects in Oxidative Phosphorylation and Fatty Acid β -Oxidation in Mitochondrial Disease ». *Bioscience Reports* 36 (2): e00313. <https://doi.org/10.1042/BSR20150295>.
- Nussbaumer, Markus, John M Asara, Larysa Teplytska, Michael P Murphy, Angela Logan, Christoph W Turck, et Michaela D Filiou. 2016. « Selective Mitochondrial Targeting Exerts Anxiolytic Effects In Vivo ». *Neuropsychopharmacology* 41 (7): 1751-58. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.341>.
- Ocklenburg, Sebastian, et Jette Borawski. 2021. « Vegetarian Diet and Depression Scores: A Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 294 (novembre): 813-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.098>.
- Ogusu, Naoki, Junji Saruwatari, Hiroo Nakashima, Madoka Noai, Miki Nishimura, Mariko Deguchi, Kentaro Oniki, et al. 2014. « Impact of the Superoxide Dismutase 2 Val16Ala Polymorphism on the Relationship between Valproic Acid Exposure and Elevation of γ -Glutamyltransferase in Patients with Epilepsy: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis ». Édité par Barbara Bardoni. *PLoS ONE* 9 (11): e111066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111066>.

- Otte, Christian, Stefan M. Gold, Brenda W. Penninx, Carmine M. Pariante, Amit Etkin, Maurizio Fava, David C. Mohr, et Alan F. Schatzberg. 2016. « Major Depressive Disorder ». *Nature Reviews Disease Primers* 2 (1): 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>.
- Pae, Chi-Un, Su-Jung Yoon, Ashwin Patkar, Jung-Jin Kim, Tae-Youn Jun, Chul Lee, et In-Ho Paik. 2006. « Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD: Ala-9Val) Gene Polymorphism and Mood Disorders: A Preliminary Study ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30 (7): 1326-29. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.009>.
- Pan, Lisa A., Petra Martin, Thomas Zimmer, Anna Maria Segreti, Sivan Kassiff, Brian W. McKain, Cynthia A. Baca, et al. 2017. « Neurometabolic Disorders: Potentially Treatable Abnormalities in Patients With Treatment-Refractory Depression and Suicidal Behavior ». *American Journal of Psychiatry* 174 (1): 42-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111500>.
- Panov, Alexander, Zulfiya Orynbayeva, Valentin Vavilin, et Vyacheslav Lyakhovich. 2014. « Fatty Acids in Energy Metabolism of the Central Nervous System ». *BioMed Research International* 2014: 1-22. <https://doi.org/10.1155/2014/472459>.
- Paris, Joel. 2014. « The Mistreatment of Major Depressive Disorder ». *The Canadian Journal of Psychiatry* 59 (3): 148-51. <https://doi.org/10.1177/070674371405900306>.
- Patacchioli, F. R., F. Amenta, M. T. Ramacci, G. Tagliatela, S. Maccari, et L. Angelucci. 1989. « Acetyl-L-Carnatine Reduces the Age-Dependent Loss of Glucocorticoid Receptors in the Rat Hippocampus: An Autoradiographic Study ». *Journal of Neuroscience Research* 23 (4): 462-66. <https://doi.org/10.1002/jnr.490230414>.
- Patti, Gary J., Oscar Yanes, et Gary Siuzdak. 2012. « Metabolomics: The Apogee of the Omics Trilogy ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13 (4): 263-69. <https://doi.org/10.1038/nrm3314>.
- Pearce, Matthew, Leandro Garcia, Ali Abbas, Tessa Strain, Felipe Barreto Schuch, Rajna Golubic, Paul Kelly, et al. 2022. « Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA Psychiatry* 79 (6): 550. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609>.
- Perry, Rachel J., Liang Peng, Gary W. Cline, Kitt Falk Petersen, et Gerald I. Shulman. 2017. « A Non-Invasive Method to Assess Hepatic Acetyl-CoA In Vivo ». *Cell Metabolism* 25 (3): 749-56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.017>.
- Petschner, Peter, Xenia Gonda, Daniel Baksa, Nora Eszlari, Michael Trivaks, Gabriella Juhasz, et Gyorgy Bagdy. 2018. « Genes Linking Mitochondrial Function, Cognitive Impairment and Depression Are Associated with Endophenotypes Serving Precision Medicine ». *Neuroscience* 370 (février): 207-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.049>.
- Pettegrew, J W, J Levine, et R J McClure. 2000. « Acetyl-L-Carnitine Physical-Chemical, Metabolic, and Therapeutic Properties: Relevance for Its Mode of Action in Alzheimer's Disease and Geriatric Depression ». *Molecular Psychiatry* 5 (6): 616-32. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000805>.
- Pettegrew, Jay W, Joseph Levine, Samuel Gershon, Jeffrey A Stanley, David Servan-Schreiber, Kanagasabai Panchalingam, et Richard J McClure. 2002. « ³¹P-MRS Study of Acetyl-L -Carnitine Treatment in Geriatric Depression: Preliminary Results: ALCAR

- Treatment of Geriatric Depression ». *Bipolar Disorders* 4 (1): 61-66. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01180.x>.
- Picard, Martin, Douglas C. Wallace, et Yan Burelle. 2016. « The Rise of Mitochondria in Medicine ». *Mitochondrion* 30 (septembre): 105-16. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.003>.
- Picard, Nicolas, Jean-Christophe Boyer, Marie-Christine Etienne-Grimaldi, Chantal Barin-Le Guellec, Fabienne Thomas, et Marie-Anne Lorient. 2017. « Pharmacogenetics-Based Personalized Therapy: Levels of Evidence and Recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx) ». *Therapies* 72 (2): 185-92. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.014>.
- Pietrocola, Federico, Lorenzo Galluzzi, José Manuel Bravo-San Pedro, Frank Madeo, et Guido Kroemer. 2015. « Acetyl Coenzyme A: A Central Metabolite and Second Messenger ». *Cell Metabolism* 21 (6): 805-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.014>.
- Pompili, Maurizio, Gianluca Serafini, Marco Innamorati, Paola Venturini, Paolo Fusar-Poli, Leo Sher, Mario Amore, et Paolo Girardi. 2013. « Agomelatine, a Novel Intriguing Antidepressant Option Enhancing Neuroplasticity: A Critical Review ». *The World Journal of Biological Psychiatry* 14 (6): 412-31. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.765593>.
- Post, Robert M. 2018. « Myriad of Implications of Acetyl- L -Carnitine Deficits in Depression ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (34): 8475-77. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811389115>.
- Pu, Juncai, Xinyu Liu, Yiyun Liu, Siwen Gui, Xiaogang Zhong, Lu Tian, Lining Yang, et al. 2019. « Sex-specific Plasma Metabolome Signatures in Major Depressive Disorder ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 73 (11): 713-14. <https://doi.org/10.1111/pcn.12925>.
- Pu, Juncai, Yiyun Liu, Hanping Zhang, Lu Tian, Siwen Gui, Yue Yu, Xiang Chen, et al. 2021. « An Integrated Meta-Analysis of Peripheral Blood Metabolites and Biological Functions in Major Depressive Disorder ». *Molecular Psychiatry* 26 (8): 4265-76. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0645-4>.
- Quaranta, Sylvie, Julien Dupouey, Romain Colle, et Céline Verstuyft. 2017. « Pharmacogenetics of Antidepressant Drugs: State of the Art and Clinical Implementation – Recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics ». *Therapies* 72 (2): 311-18. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.018>.
- Quitkin, Frederic M. 1993. « Further Evidence That a Placebo Response to Antidepressants Can Be Identified ». *American Journal of Psychiatry* 150 (4): 566-70. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.4.566>.
- Rajkowska, Grazyna, et Craig Stockmeier. 2013. « Astrocyte Pathology in Major Depressive Disorder: Insights from Human Postmortem Brain Tissue ». *Current Drug Targets* 14 (11): 1225-36. <https://doi.org/10.2174/13894501113149990156>.
- Rambaud, Victoria, Aude Marzo, et Boris Chaumette. 2022. « Oxidative Stress and Emergence of Psychosis ». *Antioxidants* 11 (10): 1870. <https://doi.org/10.3390/antiox11101870>.
- Ravindran, Arun V., Lynda G. Balneaves, Guy Faulkner, Abigail Ortiz, Diane McIntosh, Rachel L. Morehouse, Lakshmi Ravindran, et al. 2018. « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of

Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments ». *FOCUS* 16 (1): 85-94. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16106>.

- Remington, Ruth, Cynthia Bechtel, David Larsen, Annemarie Samar, Laura Doshanjh, Paul Fishman, Yuan Luo, et al. 2015. « A Phase II Randomized Clinical Trial of a Nutritional Formulation for Cognition and Mood in Alzheimer's Disease ». *Journal of Alzheimer's Disease* 45 (2): 395-405. <https://doi.org/10.3233/JAD-142499>.
- Repova, Kristina, Tomas Baka, Kristina Krajcirovicova, Peter Stanko, Silvia Aziriova, Russel J. Reiter, et Fedor Simko. 2022. « Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (24): 16187. <https://doi.org/10.3390/ijms232416187>.
- Reuter, Stephanie E, et Allan M Evans. 2012. « Carnitine and Acylcarnitines ». *Clin Pharmacokinet*, 20.
- Rezin, Gislaïne T., Mariane R. Cardoso, Cinara L. Gonçalves, Giselli Scaini, Daiane B. Fraga, Rafael E. Riegel, Clarissa M. Comim, João Quevedo, et Emilio L. Streck. 2008. « Inhibition of Mitochondrial Respiratory Chain in Brain of Rats Subjected to an Experimental Model of Depression ». *Neurochemistry International* 53 (6-8): 395-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.09.012>.
- Rial, Daniel, Cristina Lemos, Helena Pinheiro, Joana M. Duarte, Francisco Q. Gonçalves, Joana I. Real, Rui D. Prediger, et al. 2016. « Depression as a Glial-Based Synaptic Dysfunction ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (janvier). <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00521>.
- Ribel-Madsen, Amalie, Rasmus Ribel-Madsen, Charlotte Brøns, Christopher B. Newgard, Allan A. Vaag, et Lars I. Hellgren. 2016. « Plasma Acylcarnitine Profiling Indicates Increased Fatty Acid Oxidation Relative to Tricarboxylic Acid Cycle Capacity in Young, Healthy Low Birth Weight Men ». *Physiological Reports* 4 (19): e12977. <https://doi.org/10.14814/phy2.12977>.
- Riedel, Michael, Hans-Jürgen Möller, Michael Obermeier, Mazda Adli, Michael Bauer, Klaus Kronmüller, Peter Brieger, et al. 2011. « Clinical Predictors of Response and Remission in Inpatients with Depressive Syndromes ». *Journal of Affective Disorders* 133 (1-2): 137-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.007>.
- Roepstorff, Carsten, Charlotte H. Steffensen, Marianne Madsen, Bente Stallknecht, Inge-Lis Kanstrup, Erik A. Richter, et Bente Kiens. 2002. « Gender Differences in Substrate Utilization during Submaximal Exercise in Endurance-Trained Subjects ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 282 (2): E435-47. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00266.2001>.
- Romano, Adele, Justyna Barbara Koczwara, Cristina Anna Gallelli, Daniele Vergara, Maria Vittoria Micioni Di Bonaventura, Silvana Gaetani, et Anna Maria Giudetti. 2017. « Fats for Thoughts: An Update on Brain Fatty Acid Metabolism ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 84 (mars): 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.12.015>.
- Rose, Jordan, Christian Brian, Aglaia Pappa, Mihalis I. Panayiotidis, et Rodrigo Franco. 2020. « Mitochondrial Metabolism in Astrocytes Regulates Brain Bioenergetics, Neurotransmission and Redox Balance ». *Frontiers in Neuroscience* 14 (novembre): 536682. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.536682>.

- Rossini, M, O Di Munno, G Valentini, G Bianchi, G Biasi, E Cacace, D Malesci, G La Montagna, O Viapiana, et S Adami. 2007 « Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Acetyl L-Carnitine with Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Patients », 7.
- Rotroff, D M, D G Corum, A Motsinger-Reif, O Fiehn, N Bottrel, W C Drevets, J Singh, G Salvatore, et R Kaddurah-Daouk. 2016. « Metabolomic Signatures of Drug Response Phenotypes for Ketamine and Esketamine in Subjects with Refractory Major Depressive Disorder: New Mechanistic Insights for Rapid Acting Antidepressants ». *Translational Psychiatry* 6 (9): e894-e894. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.145>.
- Rush, A John, Helena C Kraemer, Harold A Sackeim, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Ellen Frank, Philip T Ninan, et al. 2006. « Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder ». *Neuropsychopharmacology* 31 (9): 1841-53. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301131>.
- Rush, A. John, Maurizio Fava, Stephen R Wisniewski, Philip W Lavori, Madhukar H Trivedi, Harold A Sackeim, Michael E Thase, et al. 2004. « Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D): Rationale and Design ». *Controlled Clinical Trials* 25 (1): 119-42. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(03\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00112-0).
- Rush, A. John, Madhukar H Trivedi, Hicham M Ibrahim, Thomas J Carmody, Bruce Arnow, Daniel N Klein, John C Markowitz, et al. 2003. « The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Clinician Rating (QIDS-C), and Self-Report (QIDS-SR): A Psychometric Evaluation in Patients with Chronic Major Depression ». *Biological Psychiatry* 54 (5): 573-83. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01866-8).
- Rybak, Yuri E., Ka S. P. Lai, Rajamannar Ramasubbu, Fidel Vila-Rodriguez, Daniel M. Blumberger, Peter Chan, Nicholas Delva, et al. 2021. « Treatment-resistant Major Depressive Disorder: Canadian Expert Consensus on Definition and Assessment ». *Depression and Anxiety* 38 (4): 456-67. <https://doi.org/10.1002/da.23135>.
- Sanches, Marsal, Joao Quevedo, et Jair C. Soares. 2021. « New Agents and Perspectives in the Pharmacological Treatment of Major Depressive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 106 (mars): 110157. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110157>.
- Santos, Sónia Sá, João B. Moreira, Márcia Costa, Rui S. Rodrigues, Ana M. Sebastião, Sara Xapelli, et Susana Solá. 2021. « The Mitochondrial Antioxidant Sirtuin3 Cooperates with Lipid Metabolism to Safeguard Neurogenesis in Aging and Depression ». *Cells* 11 (1): 90. <https://doi.org/10.3390/cells11010090>.
- Sarandol, Asli, Emre Sarandol, Salih Saygin Eker, Selda Erdinc, Ebru Vatansever, et Selcuk Kirli. 2007. « Major Depressive Disorder Is Accompanied with Oxidative Stress: Short-Term Antidepressant Treatment Does Not Alter Oxidative–Antioxidative Systems ». *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 22 (2): 67-73. <https://doi.org/10.1002/hup.829>.
- Saruwatari, Junji, Mariko Deguchi, Yuki Yoshimori, Madoka Noai, Shiho Yoshida, Naoki Ogusu, Kentaro Oniki, et al. 2012. « Superoxide Dismutase 2 Val16Ala Polymorphism Is a Risk Factor for the Valproic Acid-Related Elevation of Serum Aminotransferases ». *Epilepsy Research* 99 (1-2): 183-86. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.033>.
- Schlaepfer, Isabel R, et Molishree Joshi. 2020. « CPT1A-Mediated Fat Oxidation, Mechanisms, and Therapeutic Potential ». *Endocrinology* 161 (2): bqz046. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqz046>.

- Schooneman, Marieke G., Niki Achterkamp, Carmen A. Argmann, Maarten R. Soeters, et Sander M. Houten. 2014. « Plasma Acylcarnitines Inadequately Reflect Tissue Acylcarnitine Metabolism ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1841 (7): 987-94. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.04.001>.
- Schooneman, Marieke G., Frédéric M. Vaz, Sander M. Houten, et Maarten R. Soeters. 2013. « Acylcarnitines ». *Diabetes* 62 (1): 1-8. <https://doi.org/10.2337/db12-0466>.
- Sharma, Shilpa, et Ravi S. Akundi. 2019. « Mitochondria: A Connecting Link in the Major Depressive Disorder Jigsaw ». *Current Neuropsychology* 17 (6): 550-62. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180302120322>.
- Sheehan, David V. 1998. « The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10 ». *J Clin Psychiatry*.
- Shu, Xiaodong, Yiming Sun, Xiyang Sun, Yuanzhang Zhou, Yaqi Bian, Zhaoma Shu, Jianhua Ding, Ming Lu, et Gang Hu. 2019. « The Effect of Fluoxetine on Astrocyte Autophagy Flux and Injured Mitochondria Clearance in a Mouse Model of Depression ». *Cell Death & Disease* 10 (8): 577. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1813-9>.
- Sies, Helmut, et Dean P. Jones. 2020. « Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 21 (7): 363-83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>.
- Siskos, Alexandros P., Pooja Jain, Werner Römisch-Margl, Mark Bennett, David Achaintre, Yasmin Asad, Luke Marney, et al. 2017. « Interlaboratory Reproducibility of a Targeted Metabolomics Platform for Analysis of Human Serum and Plasma ». *Analytical Chemistry* 89 (1): 656-65. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b02930>.
- Song, Lingling, Xiaohui Wu, Junming Wang, Yuechen Guan, Yueyue Zhang, Mingzhu Gong, Yanmei Wang, et Bingyin Li. 2021. « Antidepressant Effect of Catalpol on Corticosterone-Induced Depressive-like Behavior Involves the Inhibition of HPA Axis Hyperactivity, Central Inflammation and Oxidative Damage Probably via Dual Regulation of NF- κ B and Nrf2 ». *Brain Research Bulletin* 177 (décembre): 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.09.002>.
- Song, Yiqing, Chen Lyu, Ming Li, Mohammad L. Rahman, Zhen Chen, Yeyi Zhu, Stefanie N. Hinkle, et al. 2021. « Plasma Acylcarnitines during Pregnancy and Neonatal Anthropometry: A Longitudinal Study in a Multiracial Cohort ». *Metabolites* 11 (12): 885. <https://doi.org/10.3390/metabo11120885>.
- Souza, Débora G., Roberto F. Almeida, Diogo O. Souza, et Eduardo R. Zimmer. 2019. « The Astrocyte Biochemistry ». *Seminars in Cell & Developmental Biology* 95 (novembre): 142-50. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.04.002>.
- Stefanescu, Cristinel, et Alin Ciobica. 2012. « The Relevance of Oxidative Stress Status in First Episode and Recurrent Depression ». *Journal of Affective Disorders* 143 (1-3): 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.022>.
- Steiner, Johann, Hendrik Biela, Ralf Brisch, Peter Danos, Oliver Ullrich, Christian Mawrin, Hans-Gert Bernstein, et Bernhard Bogerts. 2008. « Immunological Aspects in the Neurobiology of Suicide: Elevated Microglial Density in Schizophrenia and Depression Is Associated with Suicide ». *Journal of Psychiatric Research* 42 (2): 151-57. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.013>.

- Szebeni, Attila, Katalin Szebeni, Timothy DiPeri, Michelle J. Chandley, Jessica D. Crawford, Craig A. Stockmeier, et Gregory A. Ordway. 2014. « Shortened Telomere Length in White Matter Oligodendrocytes in Major Depression: Potential Role of Oxidative Stress ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 17 (10): 1579-89. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000698>.
- Talarowska, Monika, Agata Orzechowska, Janusz Szemraj, Kuan-Pin Su, Michael Maes, et Piotr Gałeccki. 2014. « Manganese Superoxide Dismutase Gene Expression and Cognitive Functions in Recurrent Depressive Disorder ». *Neuropsychobiology* 70 (1): 23-28. <https://doi.org/10.1159/000363340>.
- Taranu, Adela, Khalil El Asmar, Romain Colle, Florian Ferreri, Mircea Polosan, Denis David, Laurent Becquemont, Emmanuelle Corruble, et Céline Verstuyft. 2017. « The Catechol-O-Methyltransferase Val(108/158)Met Genetic Polymorphism Cannot Be Recommended as a Biomarker for the Prediction of Venlafaxine Efficacy in Patients Treated in Psychiatric Settings ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 121 (5): 435-41. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12827>.
- Thiele, Liv S., Kazi Ishtiaq-Ahmed, Janne P. Thirstrup, Esben Agerbo, Carin A. T. C. Lunenburg, Daniel J. Müller, et Christiane Gasse. 2022. « Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study ». *Pharmaceuticals* 15 (7): 870. <https://doi.org/10.3390/ph15070870>.
- Tolu, P. 2002. « Effects of Long-Term Acetyl-L-Carnitine Administration in Rats I. Increased Dopamine Output in Mesocorticolimbic Areas and Protection toward Acute Stress Exposure ». *Neuropsychopharmacology* 27 (3): 410-20. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00306-8).
- Trabado, Séverine, Abdallah Al-Salameh, Vincent Croixmarie, Perrine Masson, Emmanuelle Corruble, Bruno Fève, Romain Colle, et al. 2017. « The Human Plasma-Metabolome: Reference Values in 800 French Healthy Volunteers; Impact of Cholesterol, Gender and Age ». Édité par Andrea Motta. *PLOS ONE* 12 (3): e0173615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173615>.
- Tranah, Gregory J., Jeanne E. Maglione, Kristine Yaffe, Shana M. Katzman, Todd M. Manini, Stephen Kritchevsky, Anne B. Newman, Tamara B. Harris, Steven R. Cummings, et for the Health, Aging and Body Composition Study. 2018. « Mitochondrial DNA m.13514G>A Heteroplasmy Is Associated with Depressive Symptoms in the Elderly ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33 (10): 1319-26. <https://doi.org/10.1002/gps.4928>.
- Trivedi, Madhukar H., A. John Rush, Stephen R. Wisniewski, Andrew A. Nierenberg, Diane Warden, Louise Ritz, Grayson Norquist, et al. 2006. « Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice ». *American Journal of Psychiatry* 163 (1): 28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>.
- Tsai, Meng-Chang, et Tiao-Lai Huang. 2016. « Increased Activities of Both Superoxide Dismutase and Catalase Were Indicators of Acute Depressive Episodes in Patients with Major Depressive Disorder ». *Psychiatry Research* 235 (janvier): 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.005>.
- Tuon, Talita, Sandra S. Meirelles, Airam B. de Moura, Thayse Rosa, Laura A. Borba, Maria Eduarda M. Botelho, Helena M. Abelaira, et al. 2021. « Behavior and Oxidative Stress

- Parameters in Rats Subjected to the Animal's Models Induced by Chronic Mild Stress and 6-Hydroxydopamine ». *Behavioural Brain Research* 406 (mai): 113226. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113226>.
- Undurraga, Juan, et Ross J Baldessarini. 2012. « Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review ». *Neuropsychopharmacology* 37 (4): 851-64. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.306>.
- Vadodaria, Krishna C., Yuan Ji, Michelle Skime, Apua C. Paquola, Timothy Nelson, Daniel Hall-Flavin, Kelly J. Heard, et al. 2019. « Altered Serotonergic Circuitry in SSRI-Resistant Major Depressive Disorder Patient-Derived Neurons ». *Molecular Psychiatry* 24 (6): 808-18. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0377-5>.
- Varkuti, Boglarka H., Ze Liu, Miklos Kepiro, Rodrigo Pacifico, Yunchao Gai, Ted Kamenecka, et Ronald L. Davis. 2020. « High-Throughput Small Molecule Screen Identifies Modulators of Mitochondrial Function in Neurons ». *IScience* 23 (3): 100931. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100931>.
- Vaz, Frédéric M., et Ronald J. A. Wanders. 2002. « Carnitine Biosynthesis in Mammals ». *Biochemical Journal* 361 (3): 417-29. <https://doi.org/10.1042/bj3610417>.
- Veronese, Nicola, Brendon Stubbs, Marco Solmi, Olesya Ajnakina, Andre F. Carvalho, et Stefania Maggi. 2018. « Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychosomatic Medicine* 80 (2): 154-59. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000537>.
- Villanueva, Rosa. 2013. « Neurobiology of Major Depressive Disorder ». *Neural Plasticity* 2013: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/873278>.
- Wallace, Douglas C. 1999. « Mitochondrial Diseases in Man and Mouse ». *Science* 283 (5407): 1482-88. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1482>.
- Wang, Yun, Jing Ni, Ce Gao, Liming Xie, Lingyan Zhai, Guiyun Cui, et Xiaoxing Yin. 2019. « Mitochondrial Transplantation Attenuates Lipopolysaccharide- Induced Depression-like Behaviors ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 93 (juillet): 240-49. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.04.010>.
- Warren, Blair E., Phing-How Lou, Eliana Lucchinetti, Liyan Zhang, Alexander S. Clanachan, Andreas Affolter, Martin Hersberger, Michael Zaugg, et H el ene Lemieux. 2014. « Early Mitochondrial Dysfunction in Glycolytic Muscle, but Not Oxidative Muscle, of the Fructose-Fed Insulin-Resistant Rat ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 306 (6): E658-67. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00511.2013>.
- White, Cory J., Jieun Lee, Joseph Choi, Tiffany Chu, Susanna Scafidi, et Michael J. Wolfgang. 2020. « Determining the Bioenergetic Capacity for Fatty Acid Oxidation in the Mammalian Nervous System ». *Molecular and Cellular Biology* 40 (10): e00037-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00037-20>.
- Whittle, Nigel, Lin Li, Wei-Qiang Chen, Jae-Won Yang, Simone B. Sartori, Gert Lubec, et Nicolas Singewald. 2011. « Changes in Brain Protein Expression Are Linked to Magnesium Restriction-Induced Depression-like Behavior ». *Amino Acids* 40 (4): 1231-48. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0758-1>.
- WHO. 2017. Depression and and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates. World Health Organization.
- Wigner, Paulina, Piotr Czarny, Ewelina Synowiec, Micha Bijak, Katarzyna Bia ek, Monika Talarowska, Piotr Galecki, Janusz Szemraj, et Tomasz Sliwinski. 2018. « Variation of

- Genes Involved in Oxidative and Nitrosative Stresses in Depression ». *European Psychiatry* 48 (1): 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.10.012>.
- Wigner, Paulina, Ewelina Synowiec, Piotr Czarny, Michał Bijak, Paweł Józwiak, Janusz Szemraj, Piotr Gruca, Mariusz Papp, et Tomasz Śliwiński. 2020. « Effects of Venlafaxine on the Expression Level and Methylation Status of Genes Involved in Oxidative Stress in Rats Exposed to a Chronic Mild Stress ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 24 (10): 5675-94. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15231>.
- Wigner, Paulina, Ewelina Synowiec, Paweł Józwiak, Piotr Czarny, Michał Bijak, Gabriela Barszczewska, Katarzyna Białek, et al. 2020. « The Changes of Expression and Methylation of Genes Involved in Oxidative Stress in Course of Chronic Mild Stress and Antidepressant Therapy with Agomelatine ». *Genes* 11 (6): 644. <https://doi.org/10.3390/genes11060644>.
- Włodarczyk, Adam, Wiesław J. Cubała, et Mateusz Stawicki. 2021. « Ketogenic Diet for Depression: A Potential Dietary Regimen to Maintain Euthymia? » *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 109 (juillet): 110257. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110257>.
- Naomi R. Wray, Stephan Ripke, Manuel Mattheisen, Maciej Trzaskowski, et al. 2018. « Genome-Wide Association Analyses Identify 44 Risk Variants and Refine the Genetic Architecture of Major Depression ». *Nature Genetics* 50 (5): 668-81. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>.
- Xie, Xiaoxian, Qichen Shen, Chunan Yu, Qingfeng Xiao, Jiafeng Zhou, Ze Xiong, Zezhi Li, et Zhengwei Fu. 2020. « Depression-like Behaviors Are Accompanied by Disrupted Mitochondrial Energy Metabolism in Chronic Corticosterone-Induced Mice ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 200 (juin): 105607. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105607>.
- Xu, Haiyun, J Steven Richardson, et Xin-Min Li. 2003. « Dose-Related Effects of Chronic Antidepressants on Neuroprotective Proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in Rat Hippocampus ». *Neuropsychopharmacology* 28 (1): 53-62. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300009>.
- Xue, Shan-shan, Cui-hong Zhou, Fen Xue, Ling Liu, Yan-hui Cai, Jian-feng Luo, Ying Wang, Qing-rong Tan, Hua-ning Wang, et Zheng-wu Peng. 2020. « The Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Fluoxetine on the Brain Lipidome in a Rat Model of Chronic Unpredictable Stress ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 102 (août): 109946. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109946>.
- Yang, Hao, Chen Zhao, Marie-Christine Tang, Youlin Wang, Shu Pei Wang, Pierre Allard, Alexandra Furtos, et Grant A. Mitchell. 2019. « Inborn Errors of Mitochondrial Acyl-Coenzyme a Metabolism: Acyl-CoA Biology Meets the Clinic ». *Molecular Genetics and Metabolism* 128 (1-2): 30-44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.05.002>.
- Yeh, Jiann-Horng, Kuo-Ching Wang, Asuka Kaizaki, Jonathan W. Lee, Han-Chi Wei, Michelle A. Tucci, Norma B. Ojeda, Lir-Wan Fan, et Lu-Tai Tien. 2021. « Pioglitazone Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Impairment, Brain Inflammation, White Matter Injury and Mitochondrial Dysfunction in Neonatal Rats ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (12): 6306. <https://doi.org/10.3390/ijms22126306>.
- Zacharias, Helena U, Johannes Hertel, Hamimatunnisa Johar, Maik Pietzner, Karoline Lukaschek, Seryan Atasoy, Sonja Kunze, Henry Völzke, et Karl-Heinz Ladwig. 2021.

« A Metabolome-Wide Association Study in the General Population Reveals Decreased Levels of Serum Laurylcarnitine in People with Depression ». *Molecular Psychiatry* 26: 7373-83.

- Zai, Clement C., Arun K. Tiwari, Vincenzo Basile, Vincenzo de Luca, Daniel J. Müller, Aristotle N. Voineskos, Gary Remington, et al. 2010. « Oxidative Stress in Tardive Dyskinesia: Genetic Association Study and Meta-Analysis of NADPH Quinine Oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide Dismutase 2 (SOD2, MnSOD) Genes ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34 (1): 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.09.020>.
- Zanardi, R., et E. Smeraldi. 2006. « A Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Trial of Acetyl-L-Carnitine vs. Amisulpride in the Treatment of Dysthymia ». *European Neuropsychopharmacology* 16 (4): 281-87. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.10.005>.
- Zarou, Martha M., Alexei Vazquez, et G. Vignir Helgason. 2021. « Folate Metabolism: A Re-Emerging Therapeutic Target in Haematological Cancers ». *Leukemia* 35 (6): 1539-51. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01189-2>.
- Zhuo, Rengong, Xiaoling Cheng, Lili Luo, Luying Yang, Yun Zhao, Yu Zhou, Lu Peng, et al. 2022. « Cinnamic Acid Improved Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behaviors by Inhibiting Neuroinflammation and Oxidative Stress in Mice ». *Pharmacology* 107 (5-6): 281-89. <https://doi.org/10.1159/000520990>.
- Zou, Xianghui, Bianca A. Ratti, Joseph Gerald O'Brien, Sueli O. Lautenschlager, David R. Gius, Marcelo G. Bonini, et Yueming Zhu. 2017. « Manganese Superoxide Dismutase (SOD2): Is There a Center in the Universe of Mitochondrial Redox Signaling? » *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 49 (4): 325-33. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9718-8>.

Titre : Biomarqueurs périphériques du métabolisme mitochondrial, dépression et réponse aux antidépresseurs

Mots clés : Dépression, Antidépresseurs, Mitochondrie, Stress oxydatif, Métabolomique, Pharmacogénétique

Introduction : Récemment, des études pré-cliniques et cliniques confirment le rôle majeur que pourrait jouer la mitochondrie dans la physiopathologie des troubles psychiatriques et du trouble dépressif caractérisé (TDC) en particulier ainsi que dans la réponse aux traitements antidépresseurs. La mitochondrie est en effet impliquée dans de multiples voies cellulaires, de la production d'énergie à la réduction du stress oxydatif. Parmi les molécules en jeu, se trouvent l'acetyl-L-carnitine (ALC), essentielle à l'homéostasie de l'acétyl-CoA, les acylcarnitines, indispensable aux transports des acides gras dans la lumière mitochondriale pour la réalisation de β -oxydation de ceux-ci, ainsi que la Superoxyde dismutase de type 2 (SOD2), première barrière de protection contre le stress oxydatif. L'objectif de cette thèse est l'évaluation du potentiel intérêt de biomarqueurs du TDC et de la réponse aux traitements.

Méthodes : Ce travail repose sur les données issues des cohortes METADAP et VARIETE. METADAP est une cohorte de 624 patients âgés de 18 à 65 ans, souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) dans un contexte de TDC nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur, prospective, multicentrique et naturaliste. Les patients bénéficient d'une évaluation clinico-biologique à l'inclusion, à 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'introduction du traitement. VARIETE est une cohorte multicentrique de 895 sujets sains âgés de 18 à 89 ans. Les biomarqueurs analysés sont des paramètres métabolomiques (L-carnitine, de l'ALC et de 38 acylcarnitines), des paramètres inflammatoires (CRP et cytokines) et le polymorphisme génétique rs4880 (Val16Ala) du SOD2.

Résultats : 1) Il n'est pas retrouvé d'association entre le polymorphisme rs4880 de SOD2 et la réponse clinique ou inflammatoire (CRP, IL-6, IL-10, IL-1 β et TNF- α) après un traitement antidépresseur chez les patients déprimés. 2) Une diminution de l'ALC et une augmentation de la L-carnitine et du ratio L-carnitine/ALC sont observées chez les patients déprimés par rapport aux contrôles. Après traitement antidépresseur, une normalisation progressive de ces 3 paramètres jusqu'à une disparition des différences entre les patients et les contrôles est constatée. Enfin, le ratio L-Carnitine/ALC à l'inclusion est associé à la réponse et à la rémission à 3 mois. 3) Une association entre la diminution des acylcarnitines à chaînes moyennes et longues et la présence d'un EDC est retrouvée. Les différences entre les patients déprimés et les sujets sains vont progressivement disparaître au cours du temps. Il n'y a pas d'association entre ces paramètres et la réponse chez les patients.

Conclusion : Ce travail retrouve une association entre des biomarqueurs périphériques reflétant l'activité mitochondriale, les acylcarnitines, et la dépression et la réponse aux antidépresseurs. Les données suggèrent une altération des fonctions mitochondriales, notamment de la β -oxydation des acides gras chez les patients souffrant d'un EDC avec une restauration de celle-ci après traitement. Cependant, les liens entre la réponse clinique et l'effet biologique des antidépresseurs sur les acylcarnitines demeurent controversés et nécessiteront des explorations ultérieures. Enfin, des études indépendantes devront répliquer ces résultats avant de pouvoir envisager les acylcarnitines comme biomarqueurs de l'EDC dans la pratique courante.

Title : Peripheral biomarkers of mitochondrial metabolism, depression and antidepressant treatment

Keywords : Depression, Antidepressant, Mitochondria, Oxidative stress, Metabolomics, Pharmacogenetics

Introduction: Recently, growing evidence from preclinical and clinical studies suggest the central role that mitochondria may play into the pathophysiology of mental disorders and particularly of the major depressive disorder (MDD) as well as in the antidepressant response. Mitochondria are involved in multiple cellular pathways, from the energy production to oxidative stress. Among the concerned molecules are acetyl-L-carnitine (ALC), essential for acetyl-CoA homeostasis, acylcarnitines, essential for the transport of fatty acids into the mitochondrial lumen for the realization of the fatty acid β -oxidation (FAO), and Type 2 superoxide dismutase (SOD2), the first protective barrier against oxidative stress. The objective of this thesis is the evaluation of the interest of potential biomarkers of MDD and response to treatments.

Methods: This thesis is based on data from the METADAP and VARIETE cohorts. METADAP is a prospective, multicenter, naturalistic cohort of 624 patients aged 18 to 65 years, suffering from a major depressive episode (MDE) in a context of MDD requiring a new antidepressant treatment. Patients are clinically and biologically assessed at inclusion, 1 month, 3 months and 6 months after the treatment onset. VARIETE is a multicenter cohort of 895 healthy subjects aged 18 to 89 years. Biomarkers analyzed were metabolomic parameters (L-carnitine, ALC and 38 acylcarnitines), inflammatory parameters (CRP and cytokines) and the rs4880 (Val16Ala) genetic polymorphism of SOD2.

Results: 1) No association were found between the rs4880 polymorphism of SOD2 and clinical or inflammatory response (CRP, IL-6, IL-10, IL-1 β and TNF- α) after antidepressant treatment in depressed patients. 2) Decreased ALC and increased L-carnitine and L-carnitine/ALC ratio were observed in depressed patients compared with controls. After antidepressant treatment, a progressive normalization of these 3 parameters until a complete restoration was observed between patients and controls. Finally, the baseline L-Carnitine/ALC ratio was associated with response and remission at 3 months. 3) An association between decreased levels of medium and long chain acylcarnitines and the presence of MDE was found. The differences between depressed patients and healthy subjects gradually disappeared over time. There was no association between these parameters and the response in the patient.

Conclusion: This thesis identifies an association between peripheral biomarkers reflecting mitochondrial activity with depression and response to antidepressant treatment. The data suggest impaired mitochondrial function, including β -fatty acid oxidation in patients with MDE in a context of MDD. However, the links between clinical response and the biological effect of antidepressants on L-carnitine, ALC and acylcarnitines remain unclear and will require further exploration. Finally, independent studies will be necessary to replicate these results before acylcarnitines can be considered as biomarkers of MDE in clinical practice.