

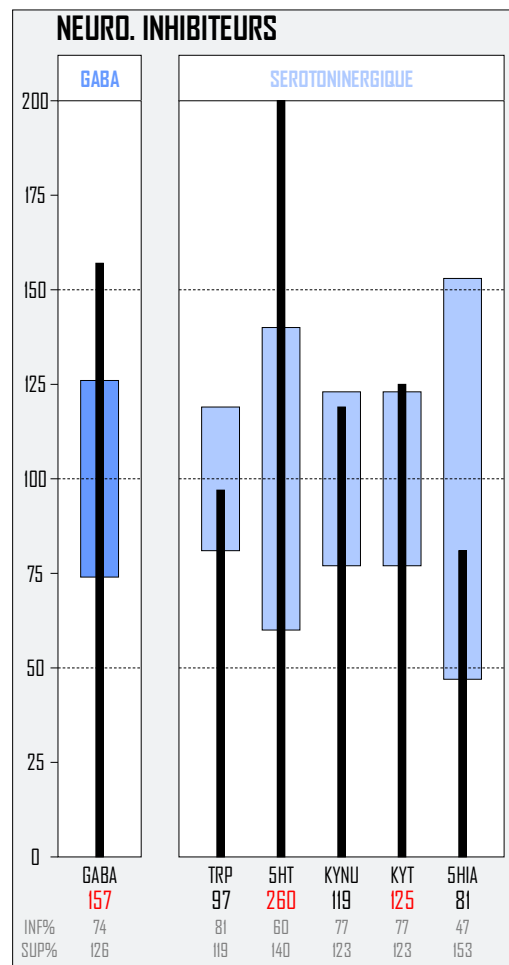
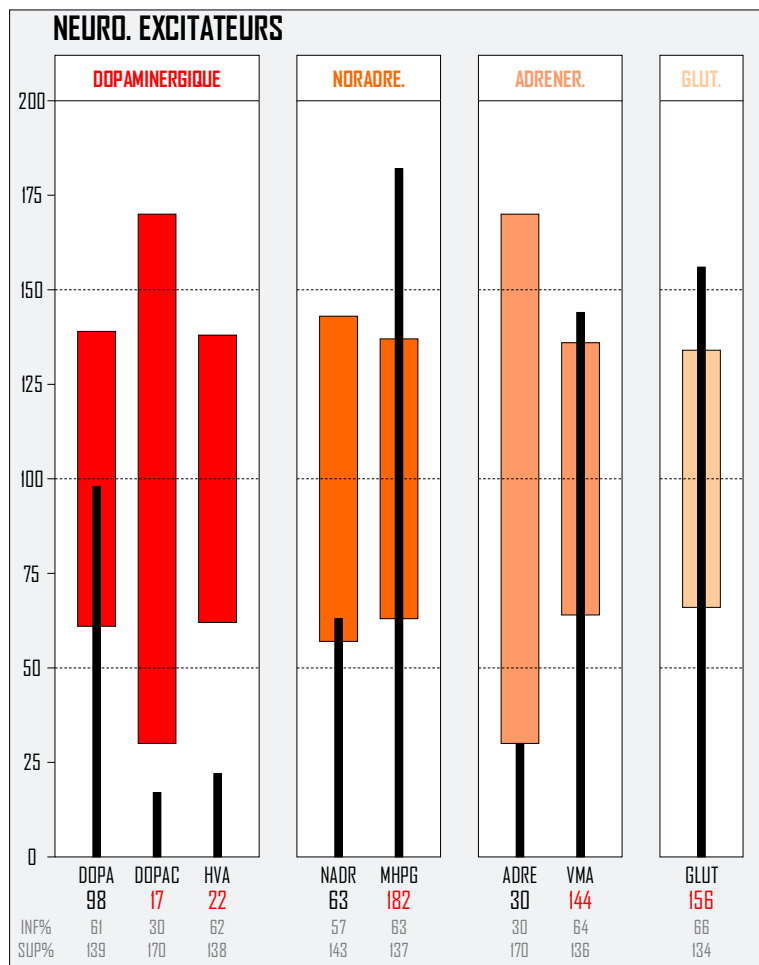
BIP NEUROMEDIATEURS +

DR TEST 14

Date de réception : 13/03/2017

Patient : TEST 14 (13/01/1991)

N° Réf.: 970313 0013



BIP NEUROMEDIATEURS +

Axe dopaminergique			
DOPA	Dopamine	172.22	µmol/mol créat. 108.00-244.00
DOPAC	3. 4DOPAC(DiOHphénylacét)	< 0.40	mg/g créat. 0.70-4.00
HVA	Acide homovanillique	< 0.50	mmol/mol créat. 1.44-3.17
Axe noradrénergique			
NADR	Noradrénaline	12.36	µmol/mol créat. 11.10-28.00
MHPG	MHPG	> 1.5	mmol/mol créat. 0.52-1.13
Axe adrénérgique			
ADRE	Adrenaline	< 0.75	µmol/mol créat. 0.76-4.23
VMA	VMA	> 2.34	mmol/mol créat. 1.04-2.20
Axe glutamate			
GLUT	Glutamate	> 111.71	µmol/L 47.00-96.00

Axe gaba			
GABA	Acide gamma-aminobutyrique	> 1.52	µmol/L 0.72-1.22
Axe sérotoninergique			
TRP	Tryptophane	47.9	µmol/L 40.06-58.67
5HT	Sérotinine	> 165.01	µmol/mol créat. 38.00-89.00
KYNU	Kynurénine	2.40	µmol/L 1.55-2.50
KYT	Rapport Kynurénine/Tryptophane	> 50.1	ratio 30.9-49.2
5HIA	5-HIAA	1.75	mmol/mol créat. 1.00-3.30

BIP NEUROMEDIATEURS +

Avant-propos :

Votre patient a bénéficié d'un **BIP Neuro+** qui évalue le niveau de plusieurs neuromédiateurs et de leurs métabolites. Ces analyses permettent de mieux cerner les axes plus spécifiquement perturbés chez vos patients anxieux, fatigués, stressés, déprimés, en burnout ou qui présentent des troubles comportementaux. Elles permettent de proposer l'approche personnalisée la plus adéquate et la plus efficace. De plus, elles peuvent suggérer des déficit micro-nutritionnels susceptibles d'influencer le bon fonctionnement de ces axes.

Les neuromédiateurs sont les médiateurs moléculaires qui assurent la communication entre les neurones et assurent le fonctionnement optimal de notre cerveau face aux diverses situations rencontrées au cours de notre vie. Notre humeur, nos comportements, nos pensées, nos émotions sont largement influencées par ces molécules importantes agissant au niveau du cerveau.

Parmi les neuromédiateurs analysés se trouvent les catécholamines (comprenant l'adrénaline ou épinéphrine, la noradrénaline ou norépinephrine et la dopamine), la sérotonine, le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). La **Dopamine**, l'**Adrénaline**, la **Noradrénaline** et le **Glutamate** sont surtout les médiateurs des réactions toniques alors que le **GABA** et la **Sérotonine** sont les principaux médiateurs de l'inhibition (actions sédatives).

Profil perturbé :

Le **BIP Neuro+** de votre patient présente certaines anomalies qui sont les suivantes :

AXE DOPAMINERGIQUE

Physiologie : La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé par certaines cellules du SNC à partir de la tyrosine dont le précurseur est la phénylalanine, un acide aminé essentiel. Elle est principalement produite dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale, situées dans le mésencéphale. La dopamine active les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Bien que la dopamine, avec la noradrénaline et la sérotonine, soient très minoritaires dans le cerveau, puisqu'ensemble elles concernent moins de 1 % des neurones, elles jouent un rôle modulateur final essentiel des sorties motrices et psychiques.

La Dopamine est fabriquée le matin vers 8h, c'est le starter de la journée, assurant la motivation, le dynamisme matinal, une bonne mémoire, la curiosité, la capacité à élaborer des projets, à faire face aux difficultés et surtout à avoir un sommeil récupérateur.

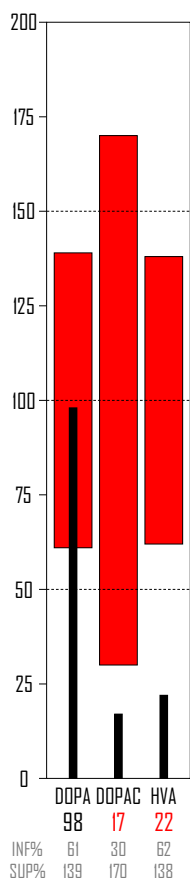
Elle nous permet de nous adapter aux événements et différentes étapes de la vie en modulant nos comportements d'exploration, de vigilance, de recherche du plaisir, d'excitation et d'euphorie.

Chez l'homme, la baisse d'activité des neurones dopaminergiques au niveau de la substance noire entraîne la maladie de Parkinson. On trouve une activité dopaminergique basse dans les dépressions de type mélancolique, caractérisées par une diminution de l'activité motrice et de l'initiative ainsi qu'une baisse de la motivation. A l'inverse, les produits et les activités qui procurent du plaisir, comme l'héroïne, la cocaïne et le sexe, activent certains systèmes dopaminergiques. Ainsi, les médicaments qui augmentent la dopamine, comme la L-Dopa ou les amphétamines, augmentent aussi l'agressivité, l'activité sexuelle et l'initiative.

La dégradation de la dopamine s'opère soit dans la fente synaptique par la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) soit à l'intérieur du neurone par des enzymes mitochondriales, les monoamine-oxydases A et B (MAO). La première voie produit de l'acide homovanillique (HVA) et la seconde, de l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC). La mesure du taux de ces deux métabolites indique l'activité des neurones dopaminergiques centraux.

DOPAC ↘ (3. 4DOPAC(DiOHphénylacét))

Déficit : Le taux de DOPAC de votre patient est anormalement diminué suggérant une hypoactivité de l'axe dopaminergique. Cette situation peut être associée à une fatigue au levé, un manque d'entrain et d'élan vital, un ralentissement cognitif (trouble de l'attention, de la concentration, de la mémoire, du rappel du souvenir, recherche des mots. Peuvent aussi s'observer une baisse de la motivation, un repli sur soi, une léthargie, une absence des projets (dépressions dopamino-dépendantes) mais aussi une détresse, un isolement social (dépression majeure ralentie et symptômes négatifs de la schizophrénie), des troubles cognitivo-comportementaux (troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité), des tremblements et des troubles de la coordination des mouvements involontaires (maladie de Parkinson). Une hypoactivité dopaminergique peut être liée à un défaut de synthèse par détournement de la tyrosine (hyperinsulinisme, diabète II, stress, ...) par déficit ou carence en cofacteur (fer, zinc).



Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il est conseillé augmenter l'apport en L-Tyrosine en phénylalanine, deux acides aminés précurseurs de la dopamine. Ces acides aminés sont en quantité abondante dans la plupart des aliments riches en protéine. Un petit déjeuner riche en protéines soit d'origine animale (œuf, viande maigre, jambons, blanc de volaille, produits laitiers telle que fromage à pâte molle ou à pâte cuite) soit d'origine végétale (céréales complètes, pain complet ou légumineuses) soit les deux doit être conseillé. Il faudra aussi éviter les sucres rapides et les aliments à un index glycémique élevé. Il faudra également veiller à optimiser le statut en fer et en vitamine B3.

Alternativement, un apport d'un complément en L-tyrosine peut être conseillé. La dose efficace varie de 500 mg à 2 g par prise, en veillant à ne dépasser la dose maximale de 8 g par jour. Il faut veiller aussi à corriger les déficiences en cofacteurs de la synthèse de dopamine. En cas de déficit en fer, entre 14 et 30 mg par jour peuvent être recommandés en fonction du statut martial. En cas de déficit en zinc, entre 15 et 30 mg par jour peuvent être recommandés en fonction de la zincémie. Un apport d'acides gras EPA et DHA, si les taux sont trop bas, permet d'augmenter l'activité dopaminergique (750 mg de EPA et DHA par jour voire plus selon la réponse clinique et biologique).

HVA (Acide homovanillique)

Déficit : Le taux de HVA de votre patient est anormalement diminué suggérant une hypoactivité de l'axe dopaminergique. Cette situation peut être associée à une fatigue au levé, un manque d'entrain et d'élan vital, un ralentissement cognitif (trouble de l'attention, de la concentration, de la mémoire, du rappel du souvenir, recherche des mots. Peuvent aussi s'observer une baisse de la motivation, un repli sur soi, une léthargie, une absence des projets (dépressions dopamino-dépendantes) mais aussi une détresse, un isolement social (dépression majeure ralentie et symptômes négatifs de la schizophrénie), des troubles cognitivo-comportementaux (troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité), des tremblements et des troubles de la coordination des mouvements involontaires (maladie de Parkinson). Une hypoactivité dopaminergique peut être liée à un défaut de synthèse par détournement de la tyrosine (hyperinsulinisme, diabète II, stress, ...) par déficit ou carence en cofacteur (fer, zinc).

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il est conseillé augmenter l'apport en L-Tyrosine en phénylalanine, deux acides aminés précurseurs de la dopamine. Ces acides aminés sont en quantité abondante dans la plupart des aliments riches en protéine. Un petit déjeuner riche en protéines soit d'origine animale (œuf, viande maigre, jambons, blanc de volaille, produits laitiers telle que fromage à pâte molle ou à pâte cuite) soit d'origine végétale (céréales complètes, pain complet ou légumineuses) soit les deux doit être conseillé. Il faudra aussi éviter les sucres rapides et les aliments à un index glycémique élevé. Il faudra également veiller à optimiser le statut en fer et en vitamine B3.

Alternativement, un apport d'un complément en L-tyrosine peut être conseillé. La dose efficace varie de 500 mg à 2 g par prise, en veillant à ne dépasser la dose maximale de 8 g par jour. Il faut veiller aussi à corriger les déficiences en cofacteurs de la synthèse de dopamine. En cas de déficit en fer, entre 14 et 30 mg par jour peuvent être recommandés en fonction du statut martial. En cas de déficit en zinc, entre 15 et 30 mg par jour peuvent être recommandés en fonction de la zincémie. Un apport d'acides gras EPA et DHA, si les taux sont trop bas, permet d'augmenter l'activité dopaminergique (750 mg de EPA et DHA par jour voire plus selon la réponse clinique et biologique).

Références :

1. Bonifačić D, Aralica M, Sotošek Tokmadžić V, Rački V, Tuškan-Mohar L, Kučić N. Values of vanillylmandelic acid and homovanillic acid in the urine as potential prognostic biomarkers in ischaemic stroke patients. *Biomarkers*. 2017 Jul 4;1:25.
2. Kałużna-Czaplińska J, Socha E, Rynkowski J. Determination of homovanillic acid and vanillylmandelic acid in urine of autistic children by gas chromatography/mass spectrometry. *Med Sci Monit*. 2010 Sep;16(9):CR445-50.
3. Ponce G, Hoenicka J, Rodríguez-Jiménez R, Gozalo A, Jimenez M, Monasor R, Aragüés M, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ramos JA, Palomo T. IDRD2 TaqIA polymorphism is associated with urinary homovanillic acid levels in a sample of Spanish male alcoholic patients. *Neurotox Res*. 2004;6(5):373-7.
4. Leite EM, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, de Burbure CY, Buchet JP, Bernard A. Urinary homovanillic acid and serum prolactin levels in children with low environmental exposure to lead. *Biomarkers*. 2002 Jan-Feb;7(1):49-57
5. Ai LB, Chua LH, New AL, Lee BL, Liu YM, Chia SE, Ong CN. Urinary homovanillic acid (HVA) and vanillylmandelic acid (VMA) in workers exposed to manganese dust. *Biol Trace Elem Res*. 1998 Summer;64(1-3):89-99.
6. Buchet JP, Magos C, Roels H, Ceulemans E, Lauwerys R. Urinary excretion of homovanillic acid in workers exposed to manganese. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;65(2):131-3.
7. Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Jan 14;15:1.
8. Leite EM, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, de Burbure CY, Buchet JP, Bernard A. Urinary homovanillic acid and serum prolactin levels in children with low environmental exposure to lead. *Biomarkers*. 2002 Jan-Feb;7(1):49-57.
9. Normal Hormone Reference Ranges. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Ninth Edition. the McGraw-Hill Companies; 2011.
10. Deslauriers J, Desmarais C, Sarret P, Grignon S. Implication of the ERK/MAPK pathway in antipsychotics-induced dopamine D2 receptor upregulation and in the preventive effects of (\pm)- α -lipoic acid in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Mol Neurosci*. 2014 Mar. 52(3):378-83.
11. Zhao L, Lin Y, Lao G, Wang Y, Guan L, Wei J, et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*. 2014 Sep 2. 170C:85-90
12. Peciña M, Martínez-Jauand M, Love T, Heffernan J, Montoya P, Hodgkinson C, et al. Valence-specific effects of BDNF Val66Met polymorphism on dopaminergic stress and reward processing in humans. *J Neurosci*. 2014 Apr 23. 34(17):5874-81.
13. Melmed. Williams Textbook of Endocrinology. Endocrine Hypertension William F. Young. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Company; 2011. chap 16.
14. Eldrup E(Clausen N, Scherling B, Schmiegelow K.Scand J Clin Lab Invest. 2001;61(6):479-90. Evaluation of plasma 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and plasma 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) as tumor markers in children with neuroblastoma
15. Kienzl E(1), Eichinger K, Sofic E, Jellinger K, Riederer P, Kuhn W, Fuchs G, Laux G.J Neural Transm Suppl. 1990;32:471-9. Urinary dopamine sulfate: regulations and significance in neurological disorders.
16. 1: Grouzmann E, Centeno C, Eugster PJ. Quantification of vanillylmandelic acid, homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in urine using a dilute-and-shoot and ultra-high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Clin Chem Lab Med*. 2018 May 1. 10.1515/cclm-2017-1120.
17. Dimić D, Milenković D, Ilić J, Šmit B, Amić A, Marković Z, Dimitrić MarkovićJ. Experimental and theoretical elucidation of structural and antioxidant properties of vanillylmandelic acid and its carboxylate anion. *Spectrochim Acta AMol Biomol Spectrosc*. 2018 Jun 5;198:61-70.

AXE NORADRENERGIQUE

Physiologie : La noradrénaline, également appelée norépinéphrine, est synthétisée par certains neurones à partir de la tyrosine dont le précurseur est la phénylalanine, un acide aminé essentiel. La noradrénaline module l'attention, l'apprentissage et facilite la réponse aux signaux de récompense : plus la sensibilité noradrénergique est grande, plus ces traits sont amplifiés. Chez l'homme, la diminution de la noradrénaline affecte l'acquisition de connaissances et d'associations nouvelles. Mais la caféine, qui augmente la noradrénaline du cerveau, améliore la capacité à accomplir des tâches répétitives, ennuyeuses, non sanctionnées par des récompenses. L'administration de tyrosine à des patients dépressifs augmente la sécrétion de noradrénaline. Ce traitement améliore la composante hédonique de leur dépression. Il existe une corrélation entre une sensibilité noradrénergique forte et la recherche de sensations « socialement acceptables ». La noradrénaline semble créer un terrain favorable à l'éveil, l'apprentissage, la sociabilité, la sensibilité aux signaux émotionnels, le désir sexuel. La noradrénaline est bien plus psychoactive que l'adrénaline. Deux enzymes dégradent la noradrénaline : les COMT (Cathécol O-Méthyl Transférase) et les MAO-A (Mono-Amine Oxydase-A). Cette dernière produit le MHPG (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol) qui sera éliminé dans l'urine. La mesure du taux de ce métabolite indique l'activité des neurones noradrénergiques centraux.

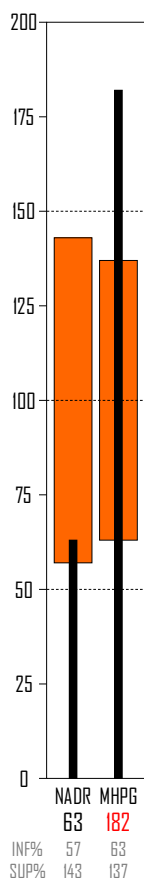
MHPG ↗ (MHPG)

Excès : Le taux de MHPG de votre patient est anormalement augmenté suggérant une hyperactivité de l'axe noradrénergique. Une élévation du MHPG est fréquemment le reflet d'une réponse correspondant à une réaction adaptative au stress. Celle-ci peut être transitoire ou chronique, adéquate ou pathologique. Cliniquement, elle se manifeste par une hyper activité sensorielle et psychique (stress), une anxiété (trac, troubles anxieux généralisés), une recherche d'attention et de récompenses (personnalités dépendantes).

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge hyperactivité de l'axe noradrénergique. On veillera à équilibrer l'alimentation en tenant compte des principes d'alimentation santé, et en veillant particulièrement des apports corrects en magnésium, calcium et potassium.

Références :

1. Garvey MJ, Tuason VB. Urinary levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol predict symptom severity in selected patients with unipolar depression. *Psychiatry Res.* 1996 May 17;62(2):171-7. PubMed PMID: 8771614.
2. Garvey MJ, Hollon SD, Tuason VB. Relationship between 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and suicide. *Neuropsychobiology.* 1994;29(3):112-6. PubMed PMID: 8022530.
3. Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO, Samson JA, Waternaux C, Gerson B, Pappalardo KM, Schildkraut JJ. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and the depression-type score as predictors of differential responses to antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Dec;11(6):339-43. PubMed PMID: 1770151.
4. Mueser KT, Rosen AJ, Javadi JI, Davis JM. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in affective and schizophrenic patients. Behavior and symptom correlates. *Neuropsychobiology.* 1986;15(2):57-61. PubMed PMID: 3093916.
5. Karege F, Gaillard JM, Bovier P, Tissot R, Pringuey D. Positive correlation between total 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in plasma and 24-h urine in psychiatric patients. *Clin Chem.* 1984 Aug;30(8):1416-7. PubMed PMID: 6744602.
6. Shen YC, Wang YF. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate excretion in seventy-three schoolchildren with minimal brain dysfunction syndrome. *Biol Psychiatry.* 1984 Jun;19(6):861-70. PubMed PMID: 6743722.



7. Muscettola G, Potter WZ, Pickar D, Goodwin FK. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and major affective disorders. A replication and new findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Apr;41(4):337-42.
8. DeLisi LE, Karoum F, Targum S, Byrnes S, Wyatt RJ. The determination of urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol excretion in acute schizophreniform and depressed patients. *Biol Psychiatry*. 1983 Oct;18(10):1189-96.
9. Sacchetti E, Allaria E, Negri F, Biondi PA, Smeraldi E, Cazzullo CL. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol and primary depression: clinical and pharmacological considerations. *Biol Psychiatry*. 1979 Jun;14(3):473-84. PubMed PMID: 476232

AXE ADRENERGIQUE

Physiologie : L'adrénaline, également appelée épinéphrine, est une hormone sécrétée par la zone médullaire des glandes surrénales. Elle est libérée dans le sang essentiellement en cas d'émotions intenses : peur, colère, stress. On la désigne d'ailleurs souvent comme l'hormone du stress. Elle appartient à la classe des catécholamines, comme la noradrénaline (norépinéphrine) et la dopamine. Elle joue également le rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central. L'adrénaline permet de mobiliser l'organisme tout entier pour affronter un danger. Sa sécrétion entraîne une série de réponses physiologiques immédiates dans tout le corps : accélération du rythme cardiaque, augmentation de la force des battements du cœur, hausse de la pression artérielle, dilatation des bronches, augmentation de l'oxygénation des muscles et du cerveau, élévation du glucose sanguin, etc. L'adrénaline est synthétisée à partir de la tyrosine dont le précurseur est la phénylalanine, un acide aminé essentiel. Le vanilmandélate (VMA) ou acide vanilmandélique est le métabolite terminal du catabolisme des catécholamines vasopressives, la noradrénaline (NA) et l'adrénaline (A). Il provient de l'action successive des deux enzymes de dégradation des catécholamines : catéchol-O-méthyltransférase (COMT), responsable de la méthylation d'une fonction alcool, et monoamine-oxydase (MAO), responsable de la désamination de la molécule. Le VMA est rapidement éliminé dans les urines et peut être dosé sur un échantillon des urines de 24 ou 12 heures. Physiologiquement le VMA est le métabolite le plus abondant (80 à 90 % de l'ensemble catécholamines libres, méthanéphrines et VMA urinaires).

VMA ↗ (Acide vanilmandélique)

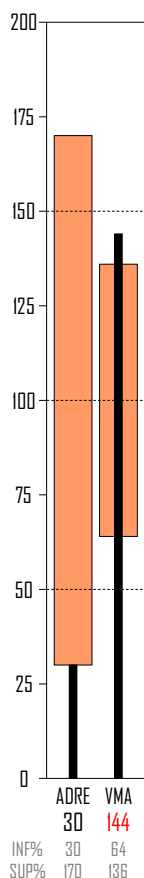
Excès : Le taux de VMA de votre patient est anormalement augmenté suggérant une hyperactivité de l'hypothalamo-hypophyso-surrénale. Une élévation du taux d'adrénaline est fréquemment le reflet d'une réponse correspondant à une réaction adaptative au stress. Celle-ci peut être transitoire ou chronique, adéquate ou pathologique. Cliniquement, elle se manifeste par une hyperactivité sensorielle et psychique (stress), une anxiété (trac, troubles anxieux généralisés), de la tension musculaire, de l'hypertension artérielle, de la tachycardie.

Un taux élevé de VMA peut-être dû à la présence d'un phéochromocytome, une tumeur de la médullosurrénale. Chez l'enfant, une élévation de l'excrétion urinaire du VMA peut être en relation avec un neuroblastome.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge l'hyperactivité de l'axe adrénergique. On veillera à équilibrer l'alimentation en tenant compte des principes d'alimentation saine, et en veillant particulièrement à avoir des apports corrects en magnésium, calcium et potassium. Il faudra exclure un phéochromocytome et un neuroblastome. En l'absence de ces pathologies, il sera important de mettre en place des stratégies de relaxation comme, l'activité physique ludique, la méditation et la pleine conscience.

Références :

1. Clark ZD, Cutler JM, Pavlov IY, Strathmann FG, Frank EL. Simple dilute-and-shoot method for urinary vanillylmandelic acid and homovanillic acid by liquid chromatography tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta. 2017 May;468:201-208.
2. Shen Y, Lu J, Tang Q, Guan Q, Sun Z, Li H, Cheng L. Rapid, easy analysis of urinary vanillylmandelic acid for diagnostic testing of pheochromocytoma by liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2015 Oct 1;1002:92-7.



3. Tohmola N, Itkonen O, Turpeinen U, Joenväärä S, Renkonen R, Hämäläinen E. Preanalytical validation and reference values for a mass spectrometric assay of serum vanillylmandelic acid for screening of catecholamine secreting neuroendocrine tumors. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:206-12.
4. Putschögl FM, Gaum PM, Schettgen T, Kraus T, Gube M, Lang J. Effects of occupational exposure to polychlorinated biphenyls on urinary metabolites of neurotransmitters: A cross-sectional and longitudinal perspective. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Jul;218(5):452-60.
5. Barco S, Gennai I, Reggiardo G, Galleni B, Barbagallo L, Maffia A, Viscardi E, De Leonardi F, Cecinati V, Sorrentino S, Garaventa A, Conte M, Cangemi G. Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Clin Biochem*. 2014 Jun;47(9):848-52.
6. Evers LJ, Curfs LM, Bakker JA, Boot E, da Silva Alves F, Abeling N, Bierau J, Drukker M, van Amelsvoort TA. Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic markers are related to cognitive function in adults with 22q11 deletion syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Aug;17(8):1159-65.
7. Ron Jeyning, A. F. Wilson and J. M. Davidson : Adrenocortical activity during meditation. *Hormones and Behavior* Vol 10 (1) : 54-60, 1978.
8. Dillbeck, M.C., and Orme-Johnson, D.W. : Physiological differences between Transcendental Meditation and rest. *American Psychologist* 42 : 879-881, 1987.

AXE GLUTAMATE

GLUT \uparrow (Glutamate)

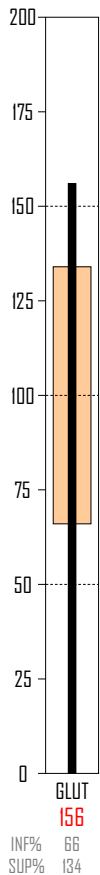
Physiologie : le **glutamate**, aussi appelé acide glutamique, est un neurotransmetteur exciteur présent dans plus de la moitié des synapses du cerveau. L'excitation excessive des neurones par le glutamate peut littéralement les exciter à mort. Par exemple, quand le cerveau est lésé, les neurones libèrent de grandes quantités de glutamate qui détruisent de nombreux neurones. Ainsi, une partie des dégâts causés par un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien est causé par cette surproduction de glutamate. Vu qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, le glutamate est fabriqué dans les neurones à partir de ses précurseurs, à savoir la glutamine et d'alpha-cétoglutarate.

Excès : Le taux de glutamate de votre patient est anormalement augmenté. Une élévation du taux de glutamate a été corrélée avec un risque accru de lésions neuronales post accident vasculaire cérébral, la dépression et le syndrome

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge hyperactivité de l'axe glutamate.

Références :

1. Zheng Z, Zhu T, Qu Y, Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 8;11
2. Bai W, Li P, Ning YL, Jiang YL, Yang N, Chen X, Zhou YG. Reduction in Blood Glutamate Levels Combined with the Genetic Inactivation of A2AR Significantly Alleviate Traumatic Brain Injury-Induced Acute Lung Injury. Shock. 2018 Apr 23.
3. Inoshita M, Umehara H, Watanabe SY, Nakataki M, Kinoshita M, Tomioka Y, Tajima A, Numata S, Ohmori T. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Apr 6;14:945-953.



GABA

GABA (Acide gamma-aminobutyrique)

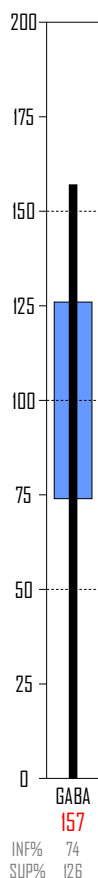
Physiologie : Le **GABA**, acide gamma-aminobutyrique, est un neurotransmetteur inhibiteur qui diminue l'activité électrique des neurones. Ce neurotransmetteur entraîne une baisse de l'état de vigilance et une réduction de l'anxiété. Cela explique que les nombreux médicaments qui augmentent les quantités cérébrales de GABA soient des anxiolytiques, antiépileptiques, anesthésiants, et somnifères. Le GABA est aussi impliqué dans la transmission nerveuse destinée aux muscles, le GABA ayant un effet décontractant sur ceux-ci. Divers décontractants musculaires sont ainsi des GABAergiques notoires. Enfin, le GABA a un effet anesthésiant, de par son effet inhibiteur sur le cerveau. Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique par une enzyme la GD (Glutamate décarboxylase) et est catabolisé par une autre enzyme : la GABA transaminase (GABA-T). Les métabolismes du GABA et du glutamate (ou acide glutamique) sont intimement liés. Le glutamate vient lui-même de la glutamine et de l'alpha-cétoglutarate, issu du cycle de Krebs. Le glutamate est ensuite décarboxylé en GABA sous l'influence de la glutamate-décarboxylase (GAD) et de son cofacteur, le phosphate de pyridoxal, dérivé de la vitamine B6.

Excès : Le taux de GABA de votre patient est anormalement augmenté. Cette situation est rare et n'est pas décrite dans la littérature. Cette situation pourrait théoriquement conduire à un état d'inhibition des fonctions cérébrales.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge hyperactivité de l'axe GABA.

Références :

1. Mishunina TM. Blood level of gamma-aminobutyric acid--"peripheral index" of the state of central neuromediator system. *Vopr Med Khim.* 1998Nov-Dec;44(6):511-9. Review.
2. Kretz FJ, Löscher W, Dillinger U. [The blood level of gamma-aminobutyric acid in patients with liver cirrhosis and portacaval anastomosis]. *Anaesthesiol Reanim.* 1991;16(3):169-74.
3. Trousselard M, Lefebvre B, Caillet L, Andruetan Y, de Montleau F, Denis J, Canini F. Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder(PTSD) severity? A preliminary study. *Psychiatry Res.* 2016 Jul 30;241:273-9



AXE SEROTONINERGIQUE

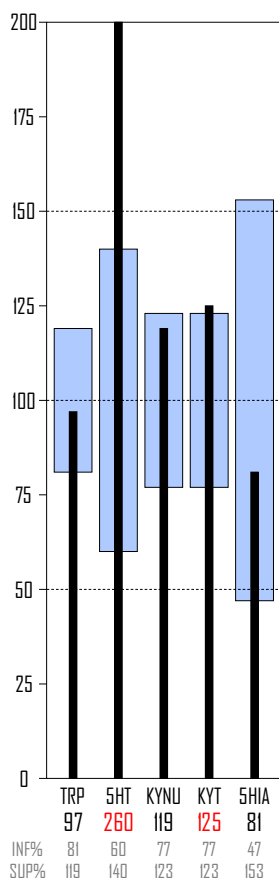
Physiologie : La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine de la famille des indolamines. Elle est synthétisée à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel. La sérotonine est un neuromédiateur intervenant dans le contrôle de nombreuses fonctions cérébrales : cycles veille/sommeil, thermorégulation, comportement de faim/satiété, comportement sexuel, etc. De plus, des désordres neuropsychiatriques tels que la dépression, la démence et l'anxiété sont associés à des anomalies fonctionnelles des neurones sérotoninergiques. Cette diversité de fonctions de la sérotonine est très probablement en rapport avec la multiplicité de ses récepteurs. Elle est sécrétée à 90 % par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin grêle. Au niveau du SNC, la sérotonine, ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, elle est synthétisée in situ par les neurones sérotoninergique à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel. En cas d'inflammation, le métabolisme du tryptophane est dévié par l'activation de l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO) qui favorise sa conversion en kynurénine plutôt qu'en sérotonine. La sérotonine est dégradée par le système monoamine-oxydase (MAO) en acide-5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA), éliminée sous forme inchangée dans les urines. Le taux de sérotonine sanguin est plus souvent augmenté que celui de son métabolite urinaire, le 5-HIA. Il faut noter que l'élévation du taux de la sérotonine sanguin peut ne pas être concomitante de celle du taux urinaire de 5-HIA.

5HT (Sérotonine)

Excès : Le taux de sérotonine de votre patient est anormalement augmenté. Des taux élevés sont observés au cours de la maladie cœliaque en phase d'évolution et d'occlusions intestinales aiguës. Un taux de sérotonine élevé est observé dans les tumeurs carcinoïdes, quelle qu'en soit la localisation. La prolifération des cellules entéro-chromaffines entraîne une hyper-sécrétion de sérotonine, responsable des manifestations de « flush » (diarrhées, asthme, troubles cardiaques...). Ces cellules sont localisées principalement au niveau du tube digestif (duodénum, jéjunum, rectum, appendice, estomac) mais aussi des pancréas, thyroïde, bronches, poumons, ovaires... Les tumeurs les plus sécrétantes sont iléo-cæcales et bronchiques. Les tumeurs de localisation gastrique, pancréatique ou rectale semblent moins sécrétantes. Le taux de sérotonine sanguin est plus souvent augmenté que celui de son métabolite urinaire, le 5-HIA, surtout dans les carcinoïdes débutants ou peu sécrétants. Il faut noter que l'élévation du taux de la sérotonine sanguine peut ne pas être concomitante de celle du taux urinaire de 5-HIA. Un taux de sérotonine élevé chez les patients souffrant de cancer colorectal est un indicateur de mauvais pronostic et de risque élevé de progression et de récidence.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge l'excès de sérotonine. Il est recommandé de demander au patient de stopper les suppléments de tryptophane s'il en prend et d'exclure la présence d'une tumeur carcinoïde, d'une maladie cœliaque ou d'une sub-occlusion ou occlusion intestinale.

KYT (Rapport Kynurénine/Tryptophane)



Excès : Le rapport de Kynurénine/Tryptophane de votre patient est anormalement haut. Le métabolisme du tryptophane (Trp) comporte 2 grandes voies métaboliques, celle de la kynurénine et celle de la sérotonine. En cas d'inflammation, les cytokines inflammatoires sont susceptibles d'induire une déplétion en sérotonine en déviant son précurseur, le tryptophane vers une voie catabolique, via une induction d'une enzyme, l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO), et la production de kynurénine (Kyn) et ses dérivés. Ceci peut entraîner des troubles de l'humeur, la fatigue, des troubles de la veille et du sommeil, de l'irritabilité des pertes ou gains de poids et de la dépression

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il est recommandé d'identifier la source de l'inflammation et de la traiter. Le plus souvent elle est d'origine intestinale (Dysbiose, Leaky gut syndrome).

Références :

- Hallin ML, Mahmoud K, Viswanath A, Gama R. 'Sweet Dreams', 'Happy Days' and elevated 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid excretion. *Ann Clin Biochem.* 2013 Jan;50(Pt 1):80-2.
- Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J.* 1995 Sep;71(839):542-5
- Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry Res.* 1995 Jun 29;57(1):1-5.
- Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology.* 1995;31(1):6-9.
- Vaughan GM, Pelham RW, Pang SF, Loughlin LL, Wilson KM, Sandock KL, Vaughan MK, Koslow SH, Reiter RJ. Nocturnal elevation of plasma melatonin and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid in young men: attempts at modification by brief changes in environmental lighting and sleep and by autonomic drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 Apr;42(4):752-64.
- Kawiak W. Investigations on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in patients after cerebral stroke. *Pol Med J.* 1968;7(4):974-9.
- Christodoulou GN, Papaevangelou GJ. High-protein, high-carbohydrate diets, and electroshock treatment related to 5-hydroxyindoleacetic acid excretion in schizophrenics and normal controls. *Am J Psychiatry.* 1966 Dec;123(6):738-42. PubMed PMID: 5927598.
- Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain.* 1965 Dec;88(5):997-1010. PubMed PMID: 5325360.
- Valcourt AJ. The excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in mental patients. *Prog Brain Res.* 1965;16:164-8
- Tiihonen J, Virkkunen M, Räsänen P, Pennanen S, Sainio EL, Callaway J, Halonen P, Liesivuori J. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Oct;157(4):395-400.
- Perret G, Hilleret H, Widmer JR, Bovier P. [L-tryptophan plasma levels in treatment resistant depressive states]. *Rev Med Suisse Romande.* 2000 Feb;120(2):153-7.
- James JH, Hodgman JM, Funovics JM, Yoshimura N, Fischer JE. Brain tryptophan, plasma free tryptophan and distribution of plasma neutral amino acids. *Metabolism.* 1976 Apr;25(4):471-6.
- Xia Y, Wang D, Zhang N, Wang Z, Pang L. Plasma serotonin level is a predictor for recurrence and poor prognosis in colorectal cancer patients. *J Clin Lab Anal.* 2018 Feb;32(2).
- Golubchik P, Mozes T, Vered Y, Weizman A. Platelet poor plasma serotonin level in delinquent adolescents diagnosed with conduct disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Oct 1;33(7):1223-5.
- Zinellu A, Fois AG, Zinellu E, Sotgiu E, Sotgia S, Arru D, Mangoni AA, Carru C, Pirina P. Increased kynurenine plasma concentrations and kynurenine-tryptophan ratio in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease patients. *Biomark Med.* 2018 Mar;12(3):229-237.
- Kuwano N, Kato TA, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D, Kanba S. Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord.* 2018 Apr 15;231:74-82.
- Christensen MHE, Fadnes DJ, Røst TH, Pedersen ER, Andersen JR, Våge V, Ulvik A, Midttun Ø, Ueland PM, Nygård OK, Mellgren G. Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status after bariatric surgery. *PLoS One.* 2018 Feb 5;13(2):e0192169.
- Joaquim HPG, Costa AC, Gattaz WF, Talib LL. Kynurenine is correlated with IL-1 β in plasma of schizophrenia patients. *J Neural Transm (Vienna).* 2018 May;125(5):869-873.
- Chang KH, Cheng ML, Tang HY, Huang CY, Wu YR, Chen CM. Alternations of Metabolic Profile and Kynurenine Metabolism in the Plasma of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018 Jan 2

20. Mukherjee D, Krishnamurthy VB, Millett CE, Reider A, Can A, Groer M, Fuchs D, Postolache TT, Saunders EFH. Total sleep time and kynurenine metabolism associated with mood symptom severity in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Feb;20(1):27-34.
21. Rebnord EW, Strand E, Middtun Ø, Svingen GFT, Christensen MHE, Ueland PM, Mellgren G, Njølstad PR, Tell GS, Nygård OK, Pedersen ER. The kynurenine:tryptophan ratio as a predictor of incident type 2 diabetes mellitus in individuals with coronary artery disease. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1712-1721.
22. Badawy AA, Dougherty DM. Assessment of the Human Kynurenine Pathway: Comparisons and Clinical Implications of Ethnic and Gender Differences in Plasma Tryptophan, Kynurenine Metabolites, and Enzyme Expressions at Baseline and After Acute Tryptophan Loading and Depletion. *Int J Tryptophan Res.* 2016 Aug 10;9:31-49.
23. Kosek MN, Mduma E, Kosek PS, Lee GO, Svensen E, Pan WK, Olortegui MP, Bream JH, Patil C, Asayag CR, Sanchez GM, Caulfield LE, Gratz J, Yori PP. Plasma Tryptophan and the Kynurenine-Tryptophan Ratio are Associated with the Acquisition of Statural Growth Deficits and Oral Vaccine Underperformance in Populations with Environmental Enteropathy. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Oct 5;95(4):928-937.
24. Coccaro EF, Lee R, Fanning JR, Fuchs D, Goiny M, Erhardt S, Christensen K, Brundin L, Coussons-Read M. Tryptophan, kynurenine, and kynurenine metabolites: Relationship to lifetime aggression and inflammatory markers in human subjects. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Sep;71:189-96.
25. Zinellu A, Sotgia S, Deiana L, Talanas G, Terrosu P, Carru C. Simultaneous analysis of kynurenine and tryptophan in human plasma by capillary electrophoresis with UV detection. *J Sep Sci.* 2012 May;35(9):1146-51