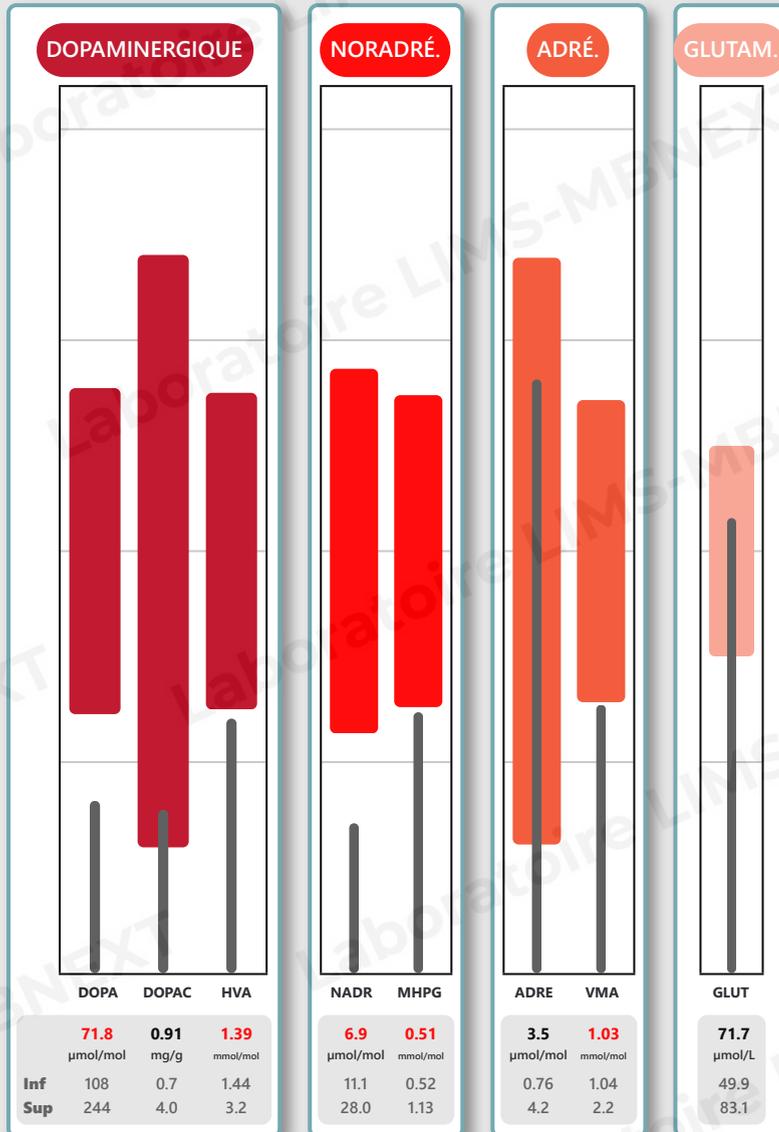




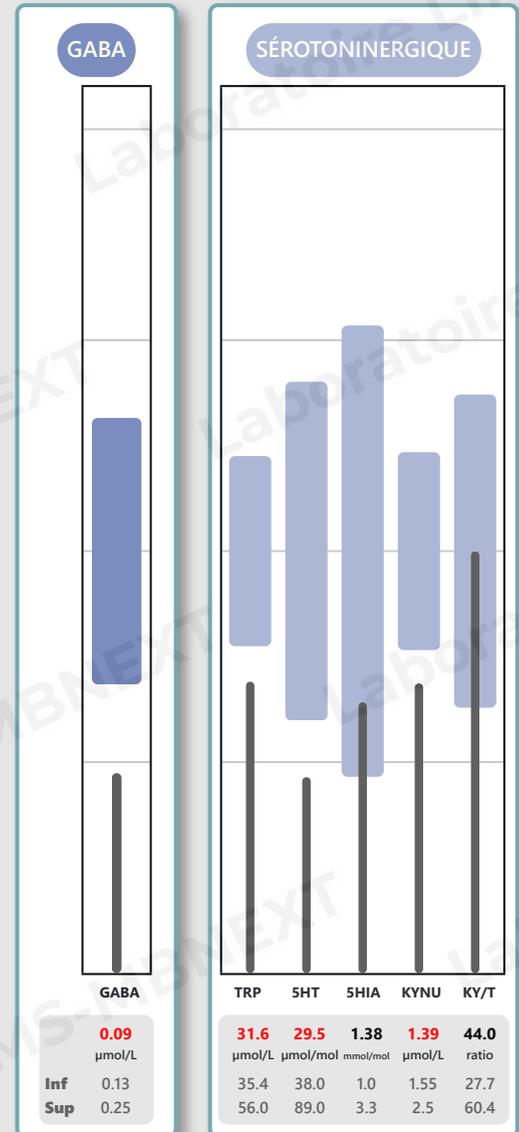
BIP NEUROTRANSMETTEURS



Neurotransmetteurs excitateurs



Neurotransmetteurs inhibiteurs



Axe dopaminergique

DOPA	Dopamine	↘	71.8	μmol/mol	108.0 - 244.0
DOPAC	DOPAC (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid)		0.91	mg/g	0.7 - 4.0
HVA	Acide homovanillique	↘	1.39	mmol/mol	1.44 - 3.17

Axe noradrénergique

NADR	Noradrénaline	↘	6.9	μmol/mol	11.1 - 28.0
MHPG	MHPG (3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol)	↘	0.51	mmol/mol	0.52 - 1.13

Axe adrénérgique

ADRE	Adrénaline		3.5	μmol/mol	0.76 - 4.23
VMA	VMA (Acide vanillylmandélique)	↘	1.03	mmol/mol	1.04 - 2.2

Glutamate

GLUT	Glutamate		71.7	μmol/L	49.9 - 83.1
------	-----------	--	------	--------	-------------

GABA

GABA	GABA (Acide gamma-aminobutyrique)	↘	0.09	μmol/L	0.13 - 0.25
------	-----------------------------------	---	------	--------	-------------

Axe sérotoninergique

TRP	Tryptophane	↘	31.6	μmol/L	35.4 - 56.0
5HT	Sérotonine	↘	29.5	μmol/mol	38.0 - 89.0
5HIA	5-HIA (5-hydroxy-indol-acétate)		1.38	mmol/mol	1.0 - 3.3
KYNU	Kynurénine	↘	1.39	μmol/L	1.55 - 2.5
KY/T	Rapport kynurénine/tryptophane		44.0	ratio	27.7 - 60.4

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 déficits 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). Le **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 :

INTERPRÉTATION DÉTAILLÉE

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.

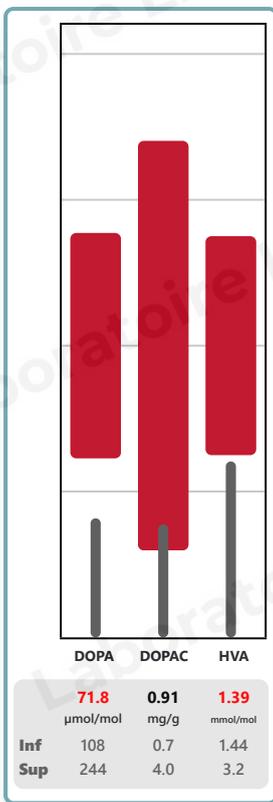
Elle nous permet de nous adapter aux événements et différentes étapes de la vie en modulant nos comportements d'exploration, de vigilance, de recherche du plaisir, d'excitation et d'euphorie.

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.

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 (±)-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

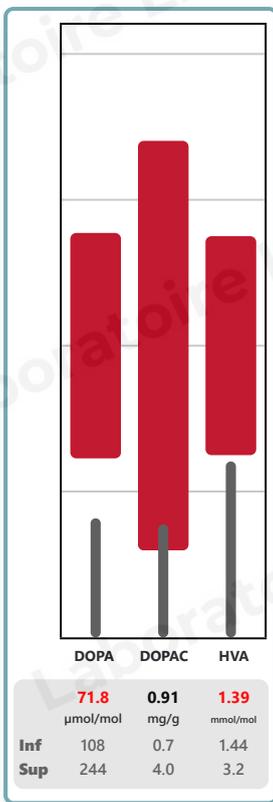


DOPA ↘ (Dopamine)

Déficit : Le taux de dopamine 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 de projet (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 d'augmenter l'apport en L-Tyrosine et 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 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)

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 postsynaptiques. 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 le démarreur. Elle permet l'élaboration de projets, l'exploration de la nouveauté, la prise des décisions, la coordination du mouvement et intervient dans le désir, la motivation et la sensation de plaisir. Elle joue un rôle excitateur dans le sommeil. 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, une baisse de la motivation. A l'inverse, les produits, les activités qui procurent du plaisir, comme l'héroïne, la cocaïne, 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.

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 d'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. Alternativement, un apport de 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 en fonction du statut martial. En cas de déficit en zinc, entre 15 et 30 mg par jour 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

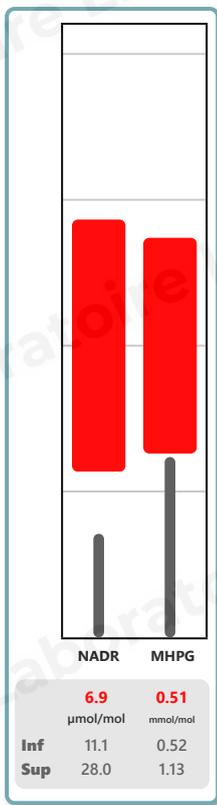
- Bonifačić D, Aralica M, Sotošek Tokmadžić V, Rački V, Tuškan-Mohar L, Kučić N. Values of vanillylmandelic acid and homovanillic acid in the urine as potential prognostic biomarkers in ischaemic stroke patients. *Biomarkers*. 2017 Jul 4;1-25.
- Kałużna-Czaplińska J, Socha E, Rynkowski J. Determination 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Axe noradrénergique

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.

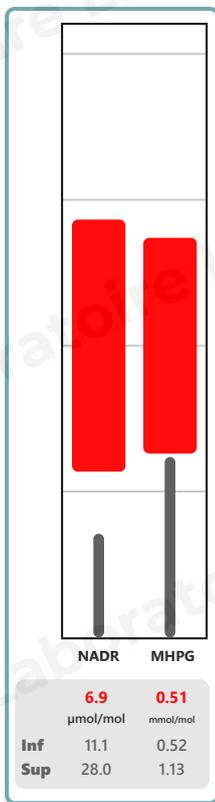
Références

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 JJ, 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



NADR ↘ (Noradrénaline)

Déficit : Le taux de noradrénaline de votre patient est anormalement diminué suggérant une hypoactivité de l'axe noradrénergique. Cette situation peut être associée à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (difficultés scolaires des enfants et adolescents), des troubles anxieux et de l'humeur.



MHPG ↘ (MHPG (3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol))

Déficit : Le taux de MHPG de votre patient est anormalement diminué suggérant une hypoactivité de l'axe noradrénergique. Cette situation peut être associée à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (difficultés scolaires des enfants et adolescents), des troubles anxieux et de l'humeur. Une diminution du MHPG peut être due à un défaut de synthèse de la noradrénaline, le plus souvent par déficit en cofacteurs limitant (fer, cuivre...) ou une dysfonction des voies noradrénergiques (vieillesse pathologique).

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il est conseillé d'augmenter l'apport en L-Tyrosine en phénylalanine, deux acides aminés précurseurs de la noradrénaline. 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 doivent être conseillé.

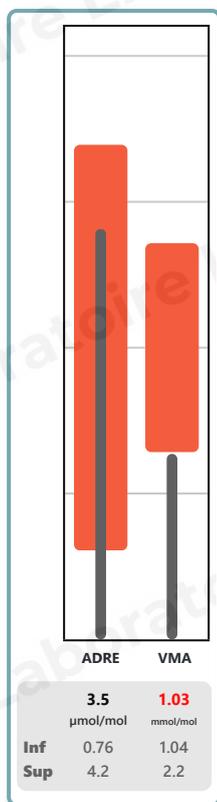
Alternativement, un apport de L-tyrosine peut être conseillé. La dose efficace varie de 500 mg à 2 g par prise, en veillant à ne dépasser la dose maximale de 8 g par jour. Il faut veiller aussi à corriger les déficiences en cofacteurs de la synthèse de noradrénaline. En cas de déficit en fer, entre 14 et 30 mg par jour en fonction du statut martial. En cas de déficit en cuivre, entre 1 à 2 mg/j par jour en fonction de la cuprémie.

Axe adrénérique

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).

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, Ikonen 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.

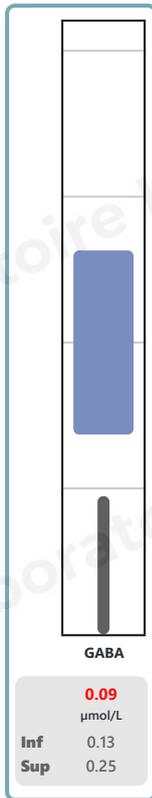


VMA ↘ (VMA (Acide vanillylmandélique))

Déficit : Le taux de VMA de votre patient est anormalement bas suggérant une hypoactivité de hypothalamo-hypophyso-surrénale. Cette situation peut être associée à des difficultés d'adaptation aux situations de stress, des troubles anxieux et de l'humeur. Une diminution d'adrénaline peut être due à un défaut de synthèse de cette catécholamine, le plus souvent par déficit en cofacteurs limitant (fer, cuivre...) ou à un épuisement de la médullosurrénale (vieillesse pathologique). Les patients avec une hyperplasie surrénale congénitale due à un déficit en 21-hydroxylase et qui présentent un déficit en cortisol ainsi qu'une surproduction d'androgènes, peuvent aussi présenter un déficit en VMA.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il est conseillé d'augmenter l'apport en L-Tyrosine en phénylalanine, deux acides aminés précurseurs de la noradrénaline. 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 doivent être conseillé.

Alternativement, un apport de 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 noradrénaline. En cas de déficit en fer, entre 14 et 30 mg par jour en fonction du statut martial. En cas de déficit en cuivre, entre 1 à 2 mg/j par jour en fonction de la cuprémie.



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.

Déficit : Le taux de GABA de votre patient est anormalement bas. De faibles taux sont connus pour avoir une variété d'impacts négatifs sur la santé. Certaines personnes produisent naturellement des niveaux insuffisants de cette substance, et cela a été corrélé à des troubles de l'anxiété et à des attaques de panique. Les signes de carence sont semblables aux symptômes de l'anxiété, et les personnes avec des niveaux bas de Gaba peuvent éprouver agitation, nervosité, crises de panique et une série de problèmes de santé mentale dont le plus connu est la dépression. Ceci est vraisemblablement dû au fait qu'une carence cause généralement une rapide inflammation des cellules nerveuses. Étant donné que cette substance est un neurotransmetteur inhibiteur, les personnes qui n'en produisent pas assez ont une activité nerveuse permanente. Les individus atteints de la maladie de Parkinson et de démence sont aussi très susceptibles de produire de faibles taux. Une corrélation a également été établie entre la carence en gamma-aminobutyrique, l'abus de substances et la toxicomanie.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Pour favoriser la synthèse de GABA, il faut avoir une alimentation suffisamment riche en glutamine, l'acide aminé précurseur du GABA. Parmi les aliments à privilégier : les protéines animales telles que les œufs et les viandes blanches, les légumineuses comme les lentilles ou les pois chiches, les légumes feuilles comme les épinards ou le persil. De plus, il ne s'agit pas simplement d'ingérer de bonnes protéines. Il faut encore pouvoir transformer la glutamine en GABA ce qui nécessite notamment de la vitamine B6 et du magnésium.

Les aliments riches en GABA incluent les amandes, les noix, les oranges, les bananes, les lentilles, l'avoine, les grains entiers et le riz brun, les légumes comme le brocoli et les épinards, ainsi que le foie de bœuf et le flétan. Il est également disponible sous plusieurs formes comme complément alimentaire.

Il existe de nombreuses plantes qui renforcent l'action du GABA car elles renferment des phytonutriments qui agissent sur ses récepteurs. Pour la phytothérapie, c'est le cas de la Passiflore (*Passiflora incarnata*), de la Valériane (*Valeriana officinalis*), de l'Ashwagandha (*Withania somnifera*) ou de la Mélisse (*Melissa officinalis*). Pour l'aromathérapie, de nombreuses plantes « relaxantes » agissent également à ce niveau. Citons par exemple la Lavande (*Lavandula angustifolia*), le Petit grain Bigarade (*Citrus aurantium*), la Marjolaine (*Origanum majorana*) ou la Saugue sclarée (*Salvia sclarea*).

Références

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.

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.

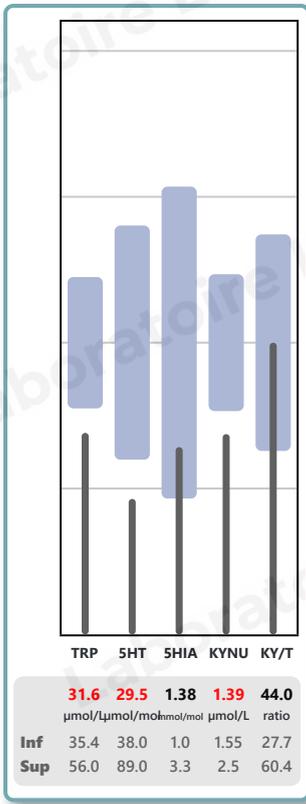
Trousselard M, Lefebvre B, Caillet L, Andruetan Y, de Montleau F, Denis J, Canini F. Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder(PTSD) severity? A preliminary study. *Psychiatry Res.* 2016 Jul 30;241:273-9

Axe sérotoninergique

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 mono-amine-oxydase (MAO) en acide-5-hydroxy-indolacétique (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.

Références

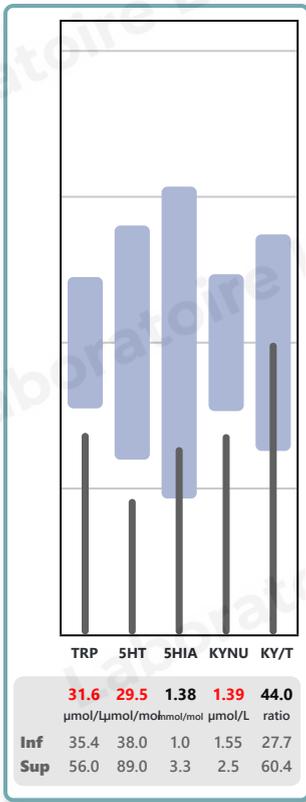
- Hallin ML, Mahmoud K, Viswanath A, Gama R. 'Sweet Dreams', 'Happy Days' and elevated 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid excretion. *Ann Clin Biochem.* 2013 Jan;50(Pt 1):80-2.
- Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad 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, Liesivouri 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, Middttun 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. Alterations of Metabolic Profile and Kynurenine Metabolism in the Plasma of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018 Jan 2
- 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.
- Rebnord EW, Strand E, Middttun Ø, Svengen 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.
- 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.
- Kosek MN, Mduma E, Kosek PS, Lee GO, Svensen E, Pan WK, Olorotegui 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.
- Coccaro EF, Lee R, Fanning JR, Fuchs D, Gojny 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.
- 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



TRP ↘ (Tryptophane)

Déficit : Le taux de tryptophane de votre patient est anormalement diminué. Cette situation est observée fréquemment chez les patients déprimés et est responsable de la résistance de leur dépression aux traitements pharmacologiques de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

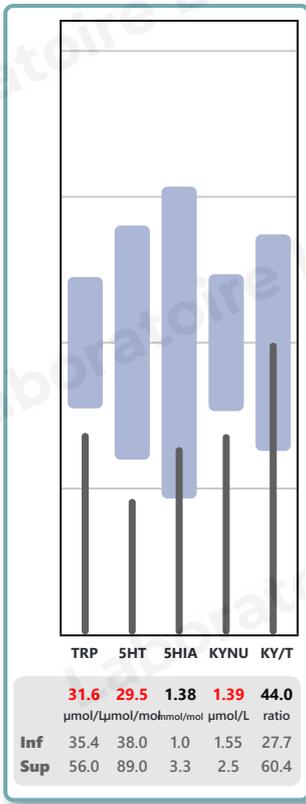
Conseils nutritionnels et micronutritionnels : L'apport de tryptophane peut se faire via l'alimentation. Elle doit se faire en deux temps : un apport de protéines riche en tryptophane au petit déjeuner et au déjeuner et un goûter et dîner riche en glucide et pauvre en protéines pour favoriser la biodisponibilité du tryptophane (libération de l'insuline et élévation du ratio Trp/ AAN) apporté vers le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique. Alternativement, un apport de L-tryptophane peut être conseillé. La dose efficace varie de 500 mg à 1 g par prise jour. Une prise le matin et une fin d'après-midi avec une boisson sucrée (jus de pomme).



5HT ↘ (Sérotonine)

Déficit : Le taux de sérotonine de votre patient est anormalement diminué. Cette situation est observée fréquemment chez certains patients déprimés et est responsable de la résistance de leur dépression aux traitements pharmacologiques de la dépression de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Les taux sont aussi diminués au cours de l'insuffisance rénale chronique et de la maladie de Parkinson.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Une correction de la carence en sérotonine peut être obtenue par voie nutritionnelle pour autant de tenir compte de la chronobiologie biosynthèse de la sérotonine. Elle doit se faire en deux temps : un apport de protéines riche en tryptophane au petit déjeuner et au déjeuner et un goûter et dîner riche en glucide et pauvre en protéines pour favoriser la biodisponibilité du tryptophane (libération de l'insuline et élévation du ratio Trp/ AAN) apporté vers le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique. Alternativement, un apport de L-tryptophane peut être conseillé. La dose efficace varie de 500 mg à 1 g par prise jour. Une prise le matin et une fin d'après midi avec une boisson sucrée (jus de pomme). Il faudra également corriger des cofacteurs de la synthèse de sérotonine (fer, zinc, magnésium, vitamines du groupe B). 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). Il est recommandé également de vérifier et corriger la présence d'une carence martiale.



KYNU ↘ (Kynurénine)

Déficit : Le taux de kynurénine de votre patient est anormalement diminué. Il n'y a aucune mention dans la littérature concernant l'impact d'une diminution du taux de kynurénine.

Conseils nutritionnels et micronutritionnels : Il n'y a pas de recommandations micronutritionnelles spécifiques pour prendre en charge déficit en kynurénine.