

S. Trabado^a, A. Al-Salameh^b, V. Croixmarie^c, P. Masson^d, E. Corruble^e, B. Feve^f, R. Colle^g, L. Ripoll^c, B. Walther^d, C. Boursier-Neyret^d, E. Werner^d, L. Becquemont^h, P. Chansonⁱ

^a AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service de Génétique moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Inserm 1185, Fac Med Paris Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ; ^b AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Le Kremlin Bicêtre, France ; ^c Institut de Recherches Internationales Servier, 92150 Suresnes, France ; ^d Technologie Servier, 45000 Orléans, France ; ^e Univ Paris Sud, INSERM UMR 1178, Service de Psychiatrie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France ; ^f UPMC Univ Paris 06, INSERM UMR S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France ; ^g Univ Paris Sud, INSERM UMR 1178, Service de Psychiatrie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France ; ^h Département de Pharmacologie, Faculté de médecine Paris-Sud, Université Paris-Sud, UMR 1184, CEA, DSV/IMETI, Division d'Immuno-Virologie, IDMIT, INSERM Centre d'Immunologie des Infections virales et des Maladies Autoimmunes, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, FRANCE ; ⁱ AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Inserm 1185, Fac Med Paris Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France.

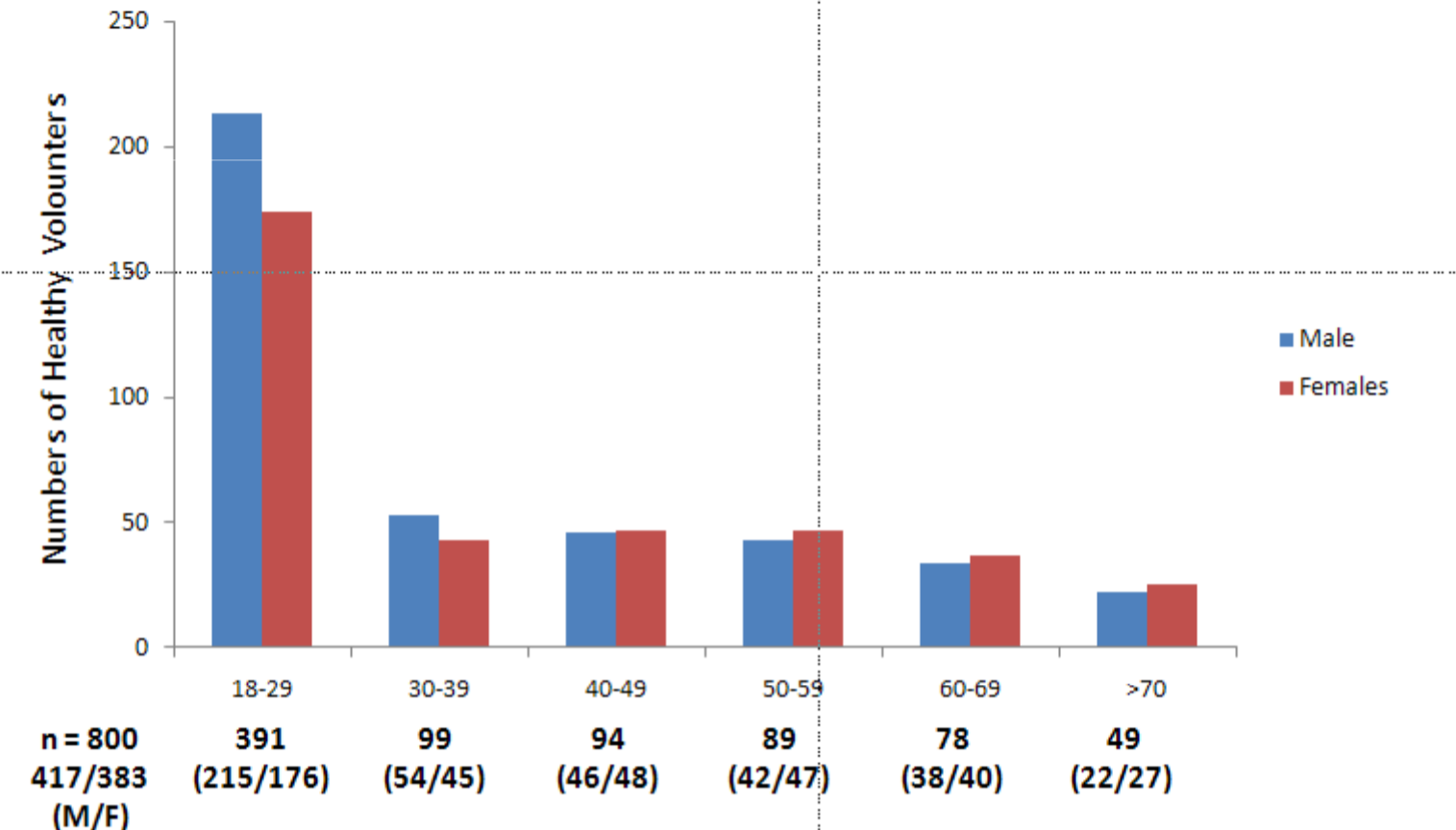
CONTEXTE ET OBJECTIFS

Définir le métabolome dans une large cohorte d'individus sains (800 individus)

1. Etablir des valeurs de référence pour 185 métabolites
2. Définir les facteurs majeurs biologiques ou cliniques expliquant la variabilité du métabolome
3. Sortir les familles de métabolites les plus dérégulés en fonction des facteurs explicatifs de la variance du métabolome

RECRUTEMENT : Etude VARIETE

Population initiale : 895 Individus sains
94 prenaient des co-médications → exclus
1 Avait un cholestérol total élevé (12.2 mmol/L) → exclu



METHODES :

Kit Biocrates AbsoluteIDQ p180

Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)

Quantification,

Etablissement de valeurs de références pour :

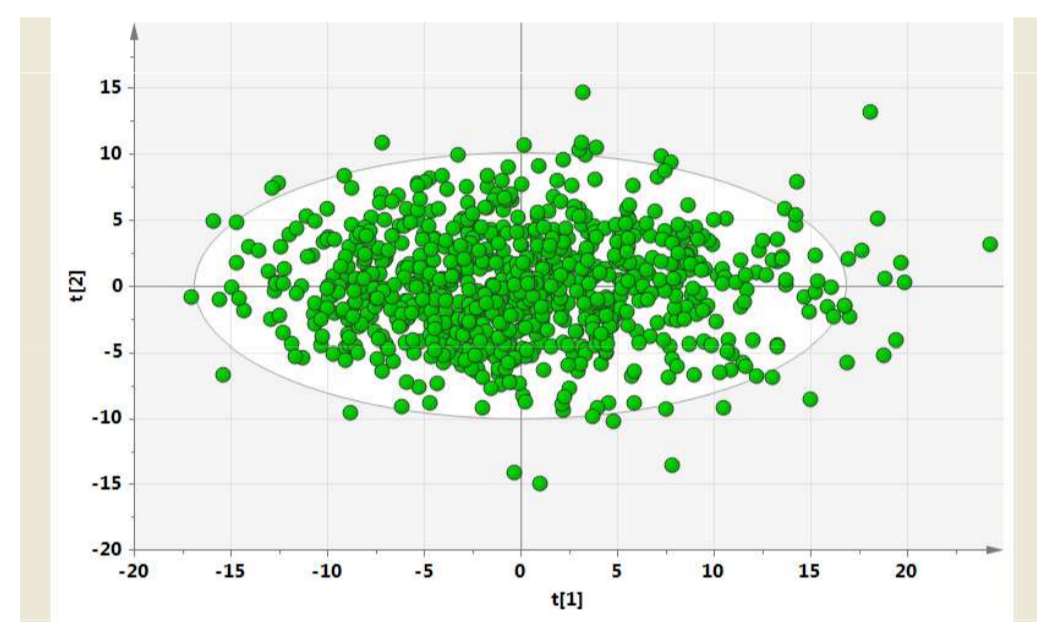
- 21 acides aminés
- 18 amines biogènes
- 40 acylcarnitines
- 76 phosphatidylcholines
- 15 sphingomyélines
- somme des hexoses

RESULTATS

1. Analyse non supervisée :

Analyse en composante principale :

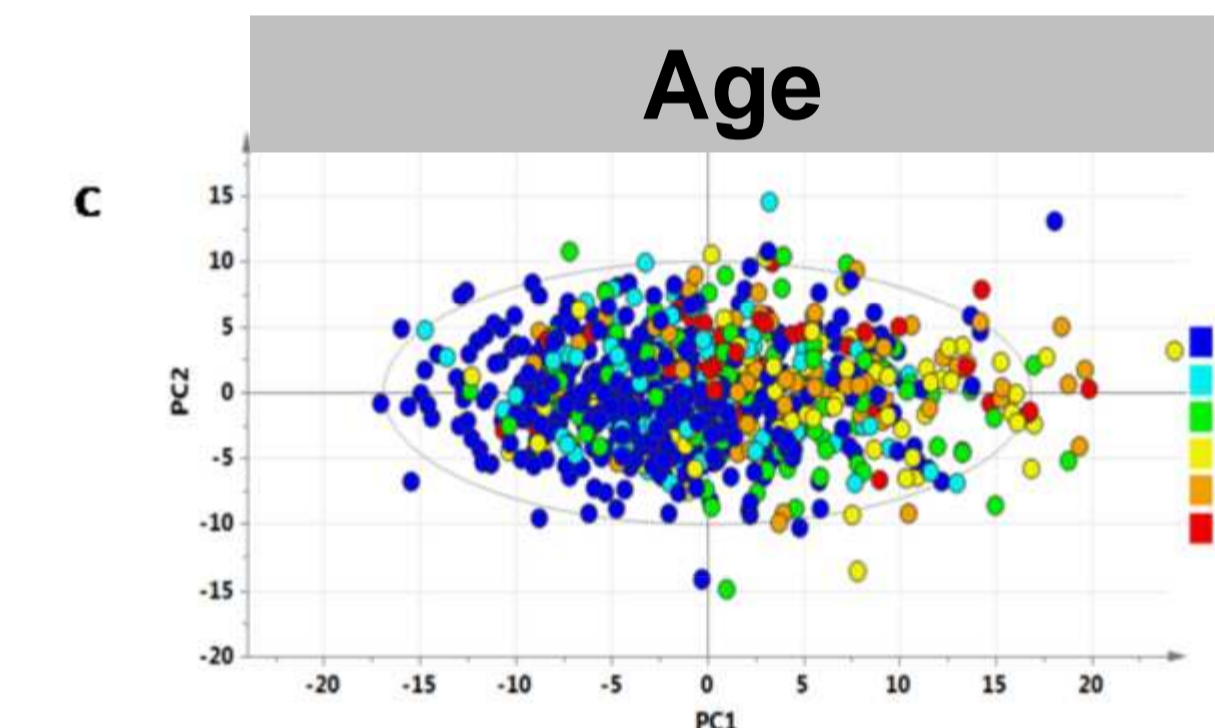
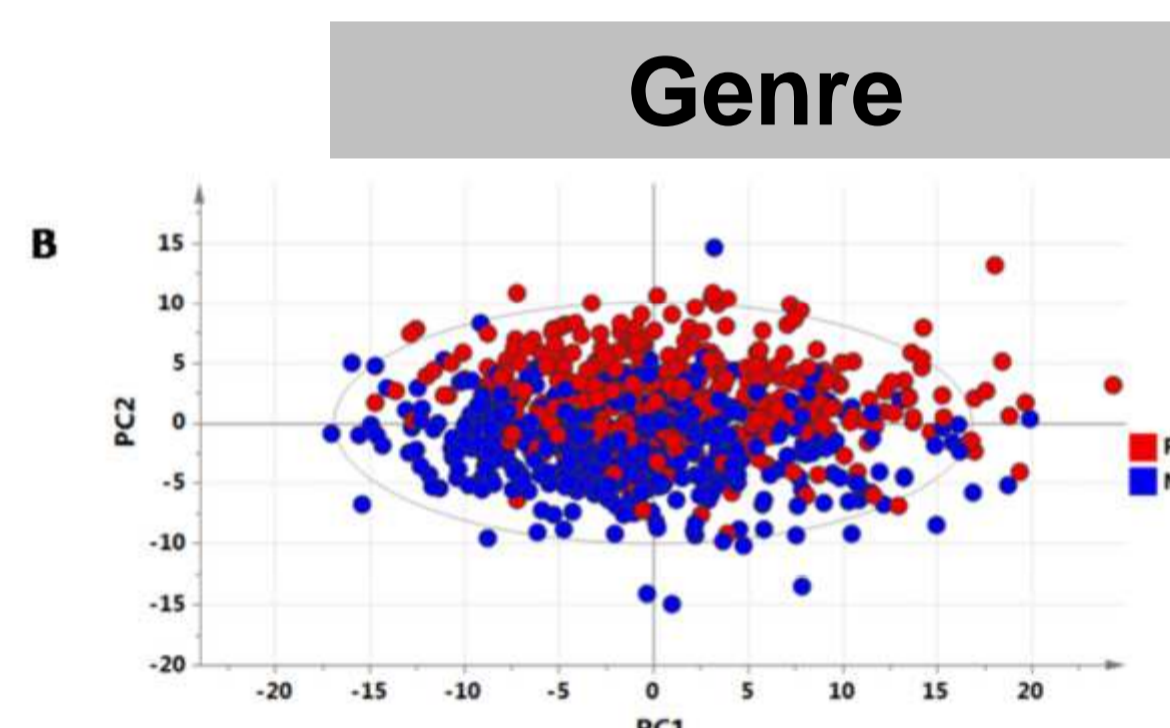
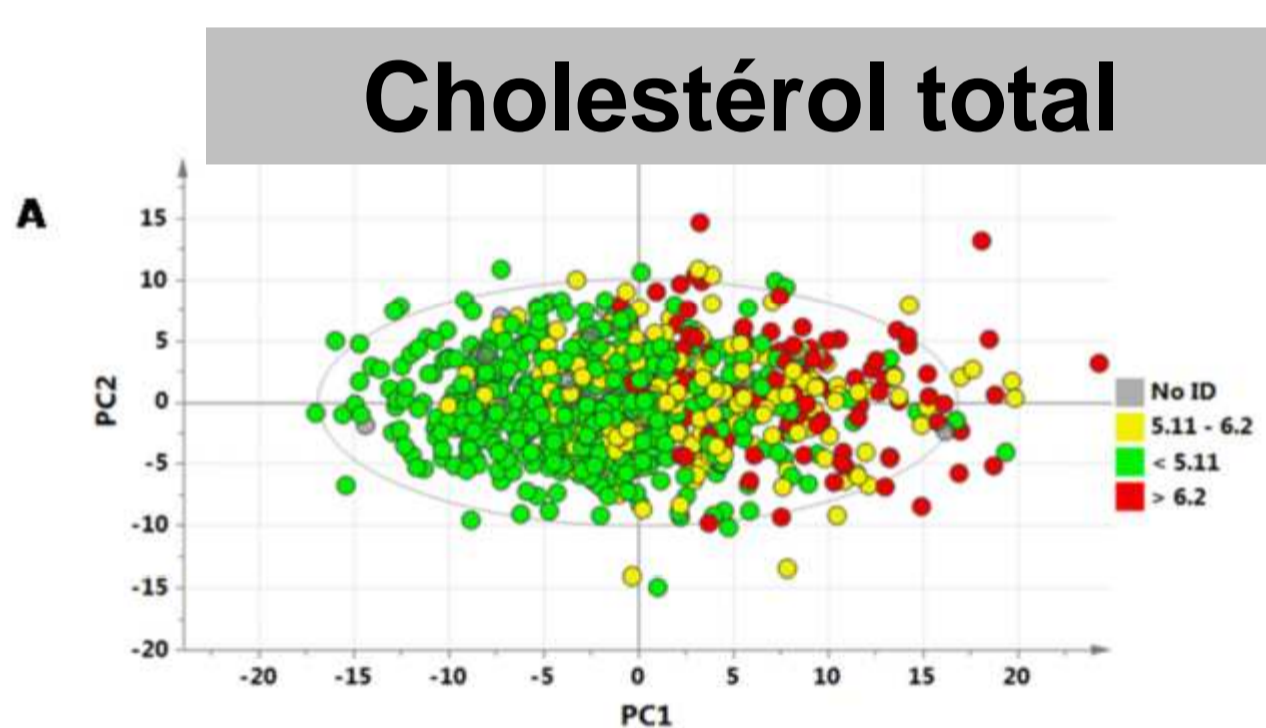
méthode mathématique d'analyse graphique, sans a priori, descriptive : on analyse la dispersion des données.



Validation de la cohorte (population homogène (Assez peu d'outlier), qualité des échantillons constante)

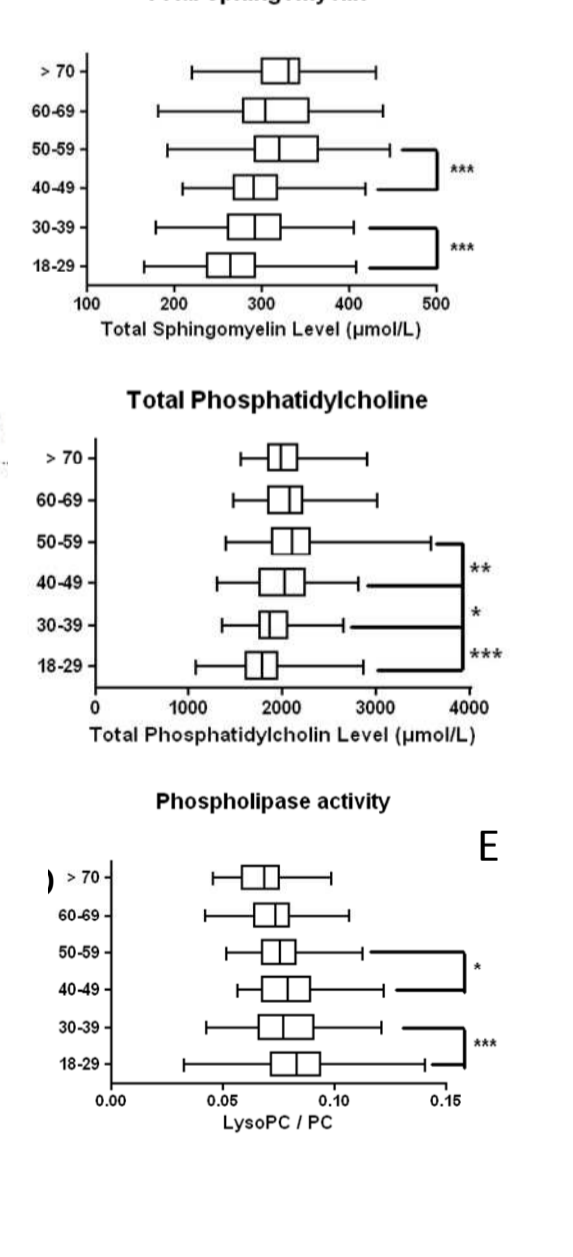
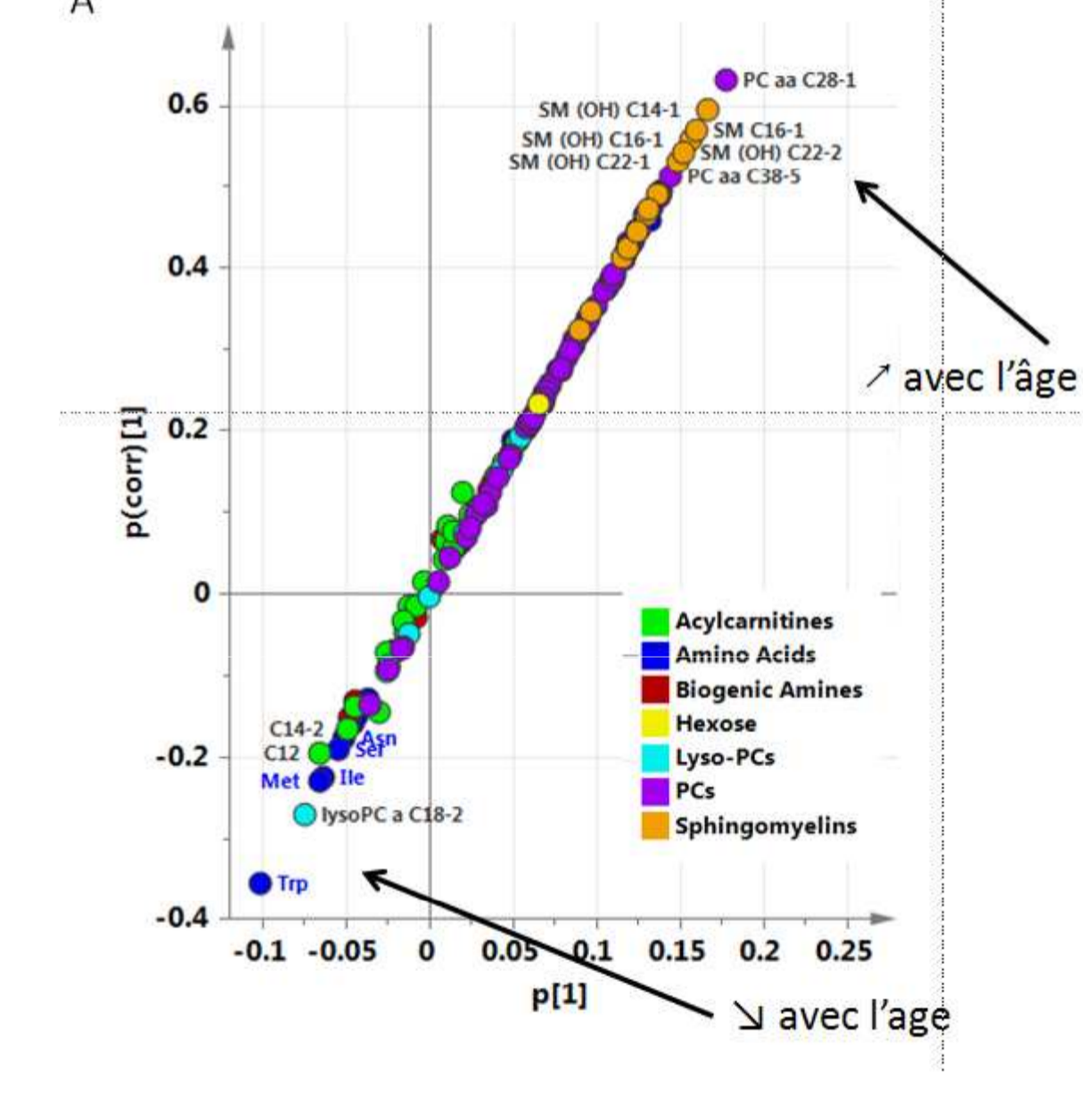
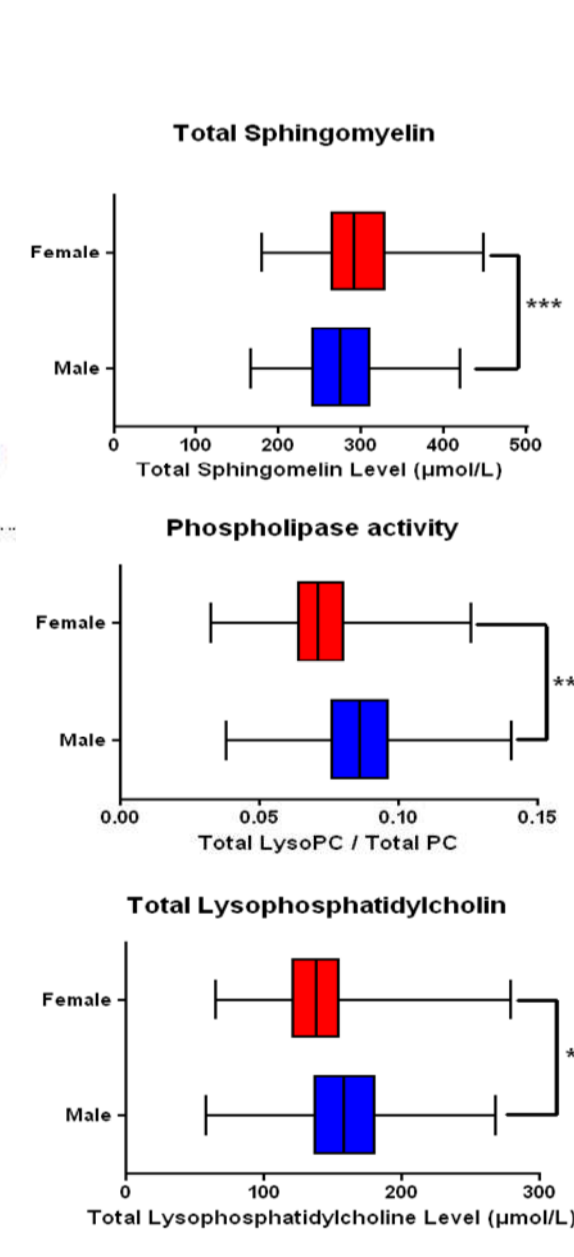
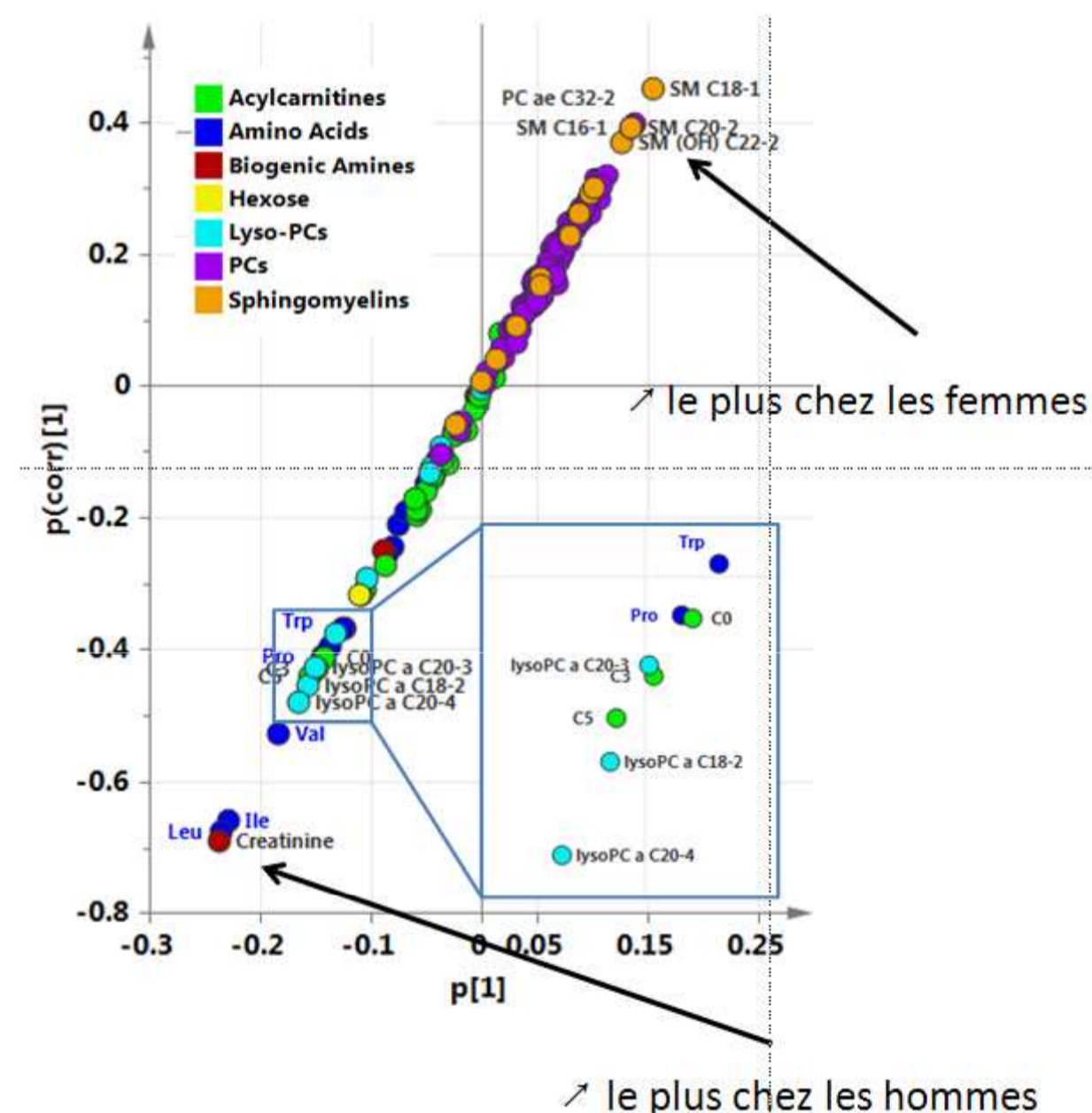
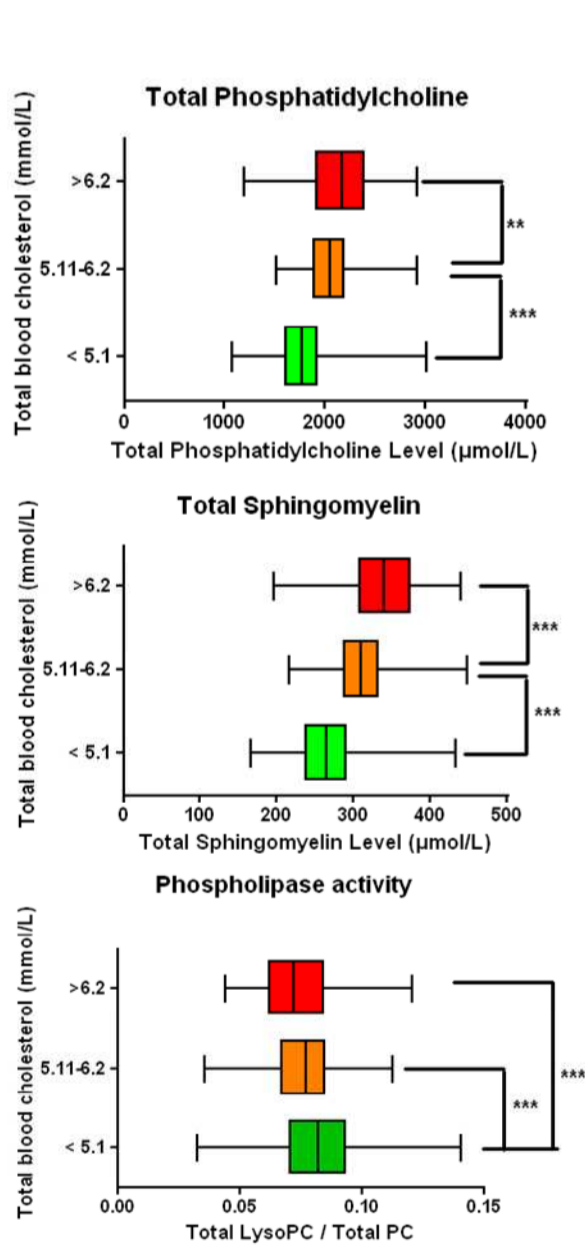
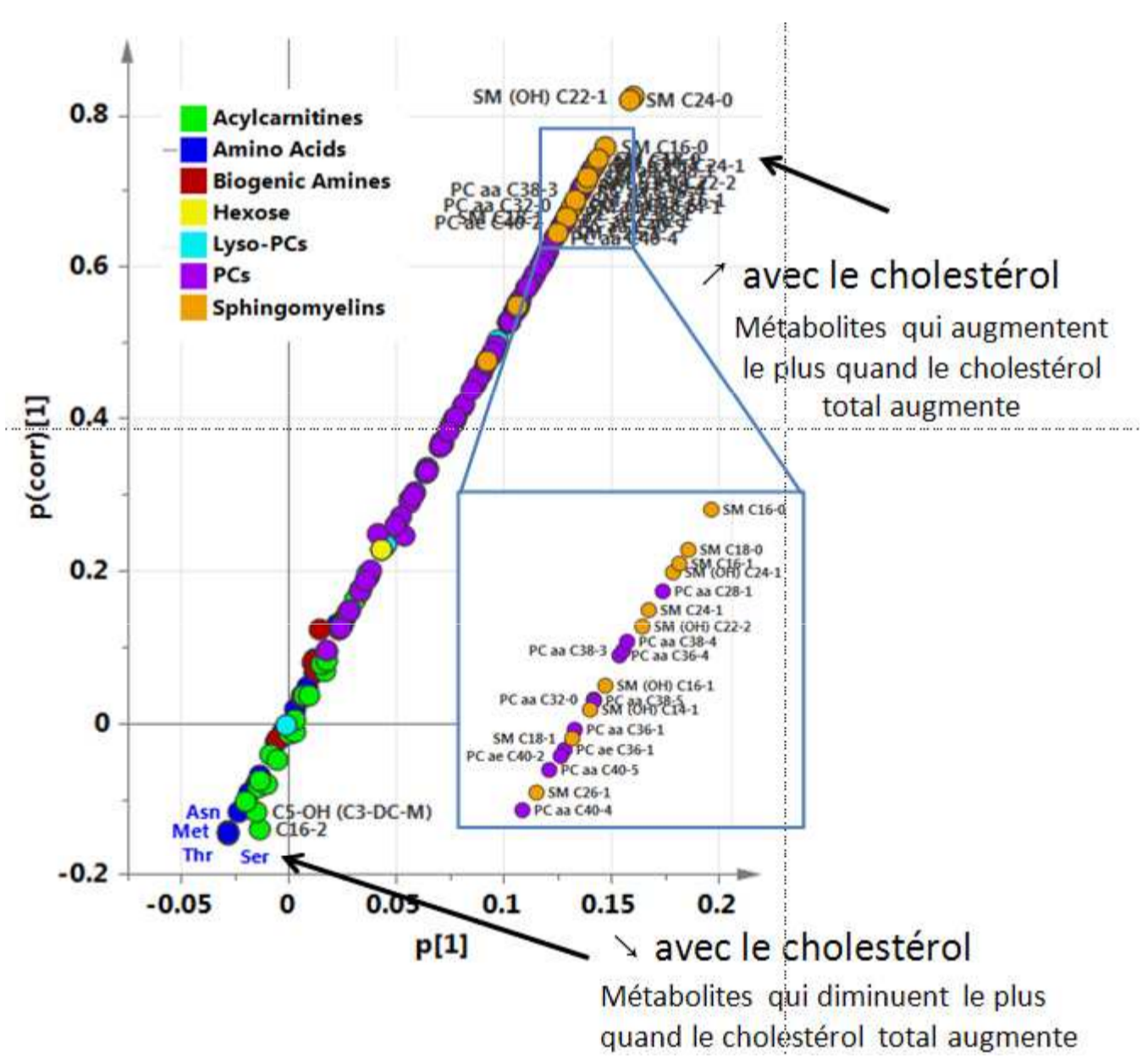
Profil métabolique similaire des patients

2. Analyse non supervisée, Objectif : Exploration des sources principales de variance des profils métaboliques



3. Analyse supervisée : Orthogonal partial least squares analysis :

Objectif : Définir les métabolites discriminants sur les effets les plus explicatifs des variations de profils métaboliques. Profil métabolique trié selon le cholestérol total, le sexe ou l'âge et mesure des métabolites les plus corrélés à ces facteurs



Cholestérol total

Genre

Age

CONCLUSION

1) Etablissement de valeurs de référence pour les 185 métabolites mesurés

- Certaines déjà connues (aa, acylcarnitines) mais jamais décrites pour une si grande cohorte d'individus sains (800)
- Lysophosphatidylcholines : valeurs de cette étude différentes des données publiées sur des cohortes d'individus plus faibles

2) Les facteurs permettant le mieux d'expliquer les différences de concentration de l'ensemble des métabolites plasmatiques mesurés sont :

- le cholestérol total, le genre, l'âge
- Aucun autre paramètre : Pas de modèles valides pour : la glycémie, la pression artérielle, le BMI (probablement dû au recrutement (BMI : 19-28)).

3) Interaction entre le cholestérol total et âge?

- Construction d'un algorithme prédictif des taux de cholestérol :
Cholestérol = fonction (a métabolite1; b métabolite2;...; z métabolite185)
- Démonstration de la validité de l'effet du cholestérol sur le métabolome, indépendamment de l'effet âge

