****

**DYSBIOSE LONGITUDINALE DU MICROBIOTE INTESTINAL A L'ORIGINE DE LA PRISE DE POIDS INDUITE PAR L'OLANZAPINE**

**INTRODUCTION :**

Bien que les mécanismes par lesquels l'olanzapine provoque des effets secondaires métaboliques soient encore controversés, ils sont en partie attribués à son profil pharmacologique diversifié. Il a été démontré que l'olanzapine augmente significativement l'accumulation lipidique dans le foie en augmentant l'expression du complexe-1 de la cible de la rapamycine chez les rats. De plus, l'olanzapine induit une hyperphagie associée au développement de l'obésité chez les rats femelles par le biais du récepteur histaminique H1 hypothalamique et de la signalisation de la protéine kinase activée par l'AMP. Des études récentes indiquent qu'en plus d'agir sur divers récepteurs, l'olanzapine pourrait influencer le microbiote intestinal, qui a un impact profond sur le poids corporel, le métabolisme et l'inflammation systémique de l'hôte.

L’objectif de cette étude était d’identifier l'effet dynamique de l'olanzapine sur le microbiote intestinal en étudiant les corrélations entre les variations de poids corporel chez les rats femelles SD.

**MATÉRIAUX ET MÉTHODES ‎ :**

Tous les rats ont été ‎acclimatés aux conditions standard (20 à 26 °C; cycle jour/nuit de 12/12 h) pendant 7 jours et ont été ‎randomisés en fonction du poids corporel dans des groupes recevant de l'olanzapine ou un véhicule (acide acétique à 0,1 M et NaOH à 0,1 M) via l'eau de boisson. ‎

Dans la première étude, les rats ont été traités avec de l'olanzapine (2 mg/kg/jour), de l'olanzapine (4 ‎mg/kg/jour), de l'olanzapine (8 mg/kg/jour) ou un véhicule pendant 28 jours, et le poids corporel et la ‎consommation d'eau ont été évalués chaque semaine, et la consommation de nourriture a été évaluée à la ‎quatrième semaine. Dans la deuxième étude, les rats ont été traités ‎avec de l'olanzapine (4 mg/kg/jour) ou un véhicule pendant 12 jours, le poids corporel a été évalué tous ‎les deux jours, et des pellets fécaux frais ont été collectés tous les 4 jours.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de Prism v7.0. Une analyse de variance à mesures répétées à deux facteurs (ANOVA) a été utilisée pour analyser le poids corporel, le changement de poids corporel et la consommation d'eau, avec le traitement et le temps comme facteurs. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour la consommation alimentaire, le poids des organes et les TG, avec le traitement comme facteur. L'expression génique entre deux groupes a été évaluée à l'aide d'un test t de Student non apparié bidirectionnel. Les données sont présentées sous forme de moyennes ± écart type. La signification statistique a été fixée à P < 0,05.

**RÉSULTATS :**

Le traitement à l'olanzapine augmente significativement le poids corporel et le gain de poids corporel sans affecter l'apport alimentaire. Le traitement à l'olanzapine a induit un changement significatif dans la consommation d'eau. Comparé au groupe traité au véhicule, les rats traités à l'olanzapine à une dose de 2 mg/kg de poids corporel/jour ont montré une tendance à augmenter la consommation d'eau aux semaines 2 et 3, tandis que les rats traités à l'olanzapine à une dose de 8 mg/kg/jour ont clairement diminué leur consommation d'eau aux semaines 3 et 4. En revanche, aucun des groupes traités à l'olanzapine n'a présenté d'altération significative de l'apport alimentaire. De plus, Il a été démontré que **les trois doses d'olanzapine (2, 4 ou 8 mg/kg/jour) ont toutes significativement augmenté le poids corporel** **et le gain de poids corporel** **après 4 semaines de traitement**. Il y avait une interaction significative entre le traitement et le temps d'intervention. Les rats administrés à l'olanzapine à des doses de 2 ou 4 mg/kg/jour ont montré une augmentation du poids corporel dès la première semaine, qui a persisté pendant toute la période d'intervention, tandis que les rats traités à l'olanzapine à une dose de 8 mg/kg/jour ont présenté une prise de poids significative à partir de la deuxième semaine. **Le gain de poids corporel était corrélé aux changements longitudinaux du microbiote intestinal induits par le traitement à l'olanzapine.**

De plus, les voies métaboliques du microbiote intestinal ont été prédites à l'aide de PCRUSt2 dans la base de données MetaCyc, et un modèle de régression linéaire multivariée a été construit pour déterminer la fonction métabolique dépendante du temps. Au total, 70 voies métaboliques MetaCyc ont passé le test d'hypothèse, avec des valeurs corrigées du taux de fausse découverte inférieures à 0,1 dans le modèle de régression. La corrélation de Spearman a ensuite été utilisée pour identifier les voies métaboliques associées au changement de poids. Notamment, le traitement à l'olanzapine a modifié de manière significative deux voies métaboliques du microbiote intestinal, la super-voie de dégradation du glucose et du xylose et la super-voie de biosynthèse de la L-thréonine, toutes deux étant significativement corrélées avec le changement de poids corporel.

**DISCUSSION :**

À notre connaissance, c'est la première étude montrant des changements dynamiques rapides dans le microbiote intestinal accompagnés d'une prise de poids importante lors du traitement par l'olanzapine, suggérant que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle critique dans l'obésité induite par l'olanzapine. Les patients atteints de schizophrénie, de trouble dépressif majeur ou de trouble bipolaire qui prennent de l'olanzapine présentent un risque élevé d'obésité, avec un mécanisme sous-jacent encore inconnu.

Dans la présente étude, Il a été démontré que **l'olanzapine pourrait provoquer l'obésité en affectant l'abondance d'Enterorhabdus, Parasutterella et Prevotellaceae UCG-001.**

Dans cette étude, l'olanzapine aux doses de 2, 4 et 8 mg/kg/jour a induit une prise de poids rapide chez les rats femelles, conforme à un rapport antérieur. **Nous n'avons pas observé d'effet dépendant de la dose du traitement à l'olanzapine sur la prise de poids corporel.** Les résultats de notre étude suggèrent que la prise de poids induite par le traitement à l'olanzapine n'est probablement pas liée à une prise alimentaire variée.

Conformément à des études antérieures, les résultats suggèrentque le traitement à l'olanzapine entraînait des augmentations significatives des poids du foie, de la rate et du tissu adipeux blanc. De plus, les foies des rats traités à l'olanzapine présentaient une augmentation marquée de l'expression de TNF-a et IL-1b. Cela suggère que le traitement à l'olanzapine peut prédisposer les individus à un état proinflammatoire. Il a été démontré que l'olanzapine modifie de manière significative la structure de la rate et augmente les niveaux de TNF-a et que le traitement à long terme à l'olanzapine chez les rongeurs élève les niveaux plasmatiques de cytokines proinflammatoires. **Les résultats objectivent que le traitement à l'olanzapine augmentait significativement les niveaux plasmatiques de TG**, conforme à des rapports antérieurs. Une augmentation de la masse viscérale est considérée comme un facteur clé dans le développement du syndrome métabolique, en particulier de la résistance à l'insuline. **Les résultats suggèrent que l'obésité induite par l'olanzapine, et en particulier, la prise de poids du foie, de la rate et du tissu adipeux blanc, peut entraîner une inflammation métabolique et des altérations du métabolisme des lipides et du glucose.** De plus, il a été démontré que la metformine prévient la dysfonction métabolique induite par l'olanzapine et régule l'axe intestin-foie chez les rats.

Des études antérieures ont montré que la dysbiose du microbiote intestinal est un contributeur important à l'obésité, et le ratio Firmicutes/Bacteroidota joue un rôle important dans le développement de l'obésité. **Les résultats objectivent que le traitement à l'olanzapine augmentait le ratio Firmicutes/Bacteroidota, accompagné d'une prise de poids.** La déplétion du microbiote induite par les antibiotiques éliminait la prise de poids induite par l'olanzapine.

Prendre des probiotiques ou des prébiotiques est une façon efficace de modifier la diversité du microbiote intestinal. Le mélange probiotique VSL#3 inverse la dysfonction métabolique induite par l'olanzapine chez les rongeurs. Les probiotiques ou les probiotiques associés à des fibres alimentaires peuvent atténuer la prise de poids induite par les antipsychotiques chez les patients. **Cette étude préclinique indique que l'olanzapine pourrait avoir un impact direct sur la composition du microbiote intestinal, accompagné de changements métaboliques chez l'hôte.**

**CONCLUSION :**

Dans l'ensemble, **ces résultats montrent qu'il est plausible que la dysbiose du microbiote intestinal induite par l'olanzapine puisse contribuer à la prise de poids, à l'inflammation hépatique et à l'augmentation des niveaux plasmatiques de triglycérides**, bien que des études dédiées seront nécessaires pour déterminer la causalité. Une explication possible est que les microbes intestinaux affectés par le traitement à l'olanzapine peuvent agir sur le nerf vague pour réguler le métabolisme énergétique total du corps, ce qui pourrait être étudié par des expériences combinant la transplantation de microbiote intestinal avec une intervention chirurgicale de vagotomie.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Novembre 2023