

Paris, le 2 septembre 2008

Information presse

Comment la chirurgie de l'obésité peut aussi améliorer le diabète

Parmi les différentes chirurgies gastriques de l'obésité, la chirurgie dite « bypass », qui consiste, en plus d'une réduction de la taille de l'estomac, à dériver les aliments dans l'intestin distal (très éloigné de l'estomac avant l'opération), induit une amélioration spectaculaire très rapide du diabète chez les patients obèses diabétiques. Jusqu'à aujourd'hui, le mécanisme en jeu n'était pas connu. Des travaux effectués chez la souris, par des chercheurs de l'Université Claude Bernard–Lyon1, de l'Inserm, du CNRS, de l'INRA et de l'hôpital Bichat de Paris, permettent de l'expliquer. Le « bypass » stimule une synthèse de glucose par l'intestin, qui perdure entre les repas. La détection de ce glucose active un signal qui est transmis au cerveau et améliore la sensibilité à l'insuline. Ces résultats, publiés dans le numéro de septembre de la revue *Cell Metabolism*, permettent d'envisager de futures approches thérapeutiques de l'obésité diabétique.

Les chirurgies gastriques de l'obésité sont basées en premier lieu sur une réduction de la taille de l'estomac, notamment grâce à la pose d'un anneau gastrique. Lorsque l'obésité est accompagnée de diabète, le diabète s'améliore après que les patients ont perdu du poids. L'effet spécifique, encore mal compris, du « bypass » est une amélioration très rapide et marquée du diabète, dès la sortie de l'hôpital, bien avant que les patients aient perdu du poids. Dans cette chirurgie, la réduction de la taille de l'estomac est associée à une dérivation des aliments directement dans l'intestin distal (très éloigné de l'estomac avant l'opération), tandis que l'intestin proximal (relié à l'estomac avant l'opération) reste en place, mais ne reçoit plus d'aliments.

L'équipe de Fabrizio Andréelli (Unité Inserm 695, Hôpital Bichat, Paris) a mis au point des modèles de chirurgie gastrique « anneau » et « bypass » chez la souris, dans le but de comprendre les effets spécifiques des deux techniques.

Il était connu qu'un système nerveux susceptible de détecter le glucose existe dans l'intestin, plus précisément dans les parois de la veine porte*. Ce système nerveux spécifique est capable de transmettre un signal au cerveau. En 2005, l'équipe de Gilles Mithieux (Unité Inserm 855, Université Lyon 1, INRA–USC 2028) avait montré que l'intestin, lorsqu'il induit la synthèse *de novo* de glucose (une fonction appelée néoglucogenèse), active en réponse ce signal. Ce dernier se traduit par une diminution de la sensation de faim. Il provoque aussi des effets bénéfiques sur le contrôle de la glycémie.

Aujourd'hui, les équipes de Fabrizio Andréelli et de Gilles Mithieux, en collaboration avec celles de Christophe Magnan (Laboratoire de physiopathologie de la nutrition, CNRS/Université Paris Diderot) et Bernard Thorens (Lausanne) ont testé l'hypothèse d'une participation de la néoglucogenèse intestinale dans les effets spécifiques du « bypass » gastrique. Ils ont alimenté des souris avec un régime riche en graisse et en sucre pour reproduire l'état métabolique des patients obèses diabétiques.

Les chercheurs ont observé une expression forte des gènes de la synthèse de glucose sur toute la longueur de l'intestin des souris « bypass », mais pas des souris « anneau ». Les auteurs rapportent aussi une libération de glucose dans la veine porte qui perdure entre les périodes d'assimilation des repas. Cette libération de glucose, suffisante pour activer le

* la veine porte collecte le sang provenant de l'intestin

signal nerveux de la veine porte, induit une diminution de la prise alimentaire et une amélioration marquée de l'efficacité de l'insuline à diminuer la glycémie.

Ces travaux ont permis de mieux comprendre l'amélioration rapide du diabète observée après la chirurgie gastrique de l'obésité dite « bypass », un phénomène qui restait inexpliqué.

« Nos résultats devraient contribuer à l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques, chirurgicales ou médicamenteuses, non seulement de l'obésité, mais peut-être aussi du diabète chez l'homme », estiment les auteurs.

Pour en savoir plus

➤ Source

“Intestinal Gluconeogenesis Is a Key Factor for Early Metabolic Changes after Gastric Bypass but Not after Gastric Lap-Band in Mice”

Stephanie Troy,1, Maud Soty,2,3,4, Lara Ribeiro,1, Laure Laval,2,3,4 Stéphanie Migrenne,5 Xavier Fioramonti,5 Bruno Pillot,2,3,4 Veronique Fauveau,6 Roberte Aubert,1 Benoit Viollet,7,8 Marc Foretz,7,8 Jocelyne Leclerc,7,8 Adeline Duchamp,2,3,4 Carine Zitoun,2,3,4 Bernard Thorens,9 Christophe Magnan,5 Gilles Mithieux,2,3,4, and Fabrizio Andreelli1,10

1Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U695, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Université Paris 7, Paris, F-75870, France

2Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U855, Lyon, F-69372, France

3Université de Lyon, Lyon, F-69008, France

4Université Lyon I, Villeurbanne, F-69622, France

5Centre National de la Recherche Scientifique, U7059, Université Paris 7, Paris, F-75251, France

6Institut Cochin, IFR Alfred JOST, Plate Forme de Microchirurgie, Faculté de Médecine Cochin, F-75014, Paris, France

7Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris, France

8Inserm, U567, Paris, France

9Department of Physiology and Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

10CHU Bichat Claude Bernard, Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, AP-HP, Paris, 75877, France

Cell metabolism, 3 septembre 2008 DOI 10.1016/j.cmet.2008.08.008

➤ Contact chercheur

Gilles Mithieux

Directeur Unité Inserm 855-Université Lyon 1-Inra « Nutrition et cerveau »

Tel : 04-78-77-87-88

mithieux@sante.univ-lyon1.fr