

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Comment la chirurgie bariatrique restaure la sécrétion d'insuline : une découverte importante pour le traitement du diabète de type 2

Paris, le 24 août 2020

La chirurgie bariatrique est un traitement efficace de l'obésité sévère mais améliore également les co-morbidités associées dont le diabète de type 2 (DT2). Certaines techniques de chirurgie ont la capacité de normaliser en quelques jours la glycémie de patients sévèrement diabétiques indépendamment de la perte pondérale. Cet effet aigu de la chirurgie est expliqué par une restauration de la sécrétion d'insuline déficitaire avant l'opération chez ces patients. Les mécanismes sous-jacents sont mal connus. Une signature moléculaire de cette réparation est néanmoins observée après une chirurgie bariatrique à la fois dans le sang circulant d'un modèle murin diabétique mais également chez les patients DT2 opérés dont la glycémie s'est normalisée. Telles sont les conclusions de l'étude dirigée par le Pr Fabrizio Andreelli (Sorbonne Université/Inserm/hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP)¹ publiée dans *EBioMedicine* le 30 juillet 2020 et correspondant aux travaux de thèse du Dr Chloé Amouyal.

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie de plus en plus fréquente et dont la prise en charge est complexe. Cette pathologie, dont le développement est parallèle à celui de l'obésité, comporte essentiellement une réduction de la sécrétion d'insuline endogène qui reste difficile à améliorer. Ainsi, malgré un panel assez large de thérapeutiques hypoglycémiantes (capables de diminuer la glycémie), de nombreux patients restent déséquilibrés. Trouver de nouveaux traitements pour améliorer l'équilibre du diabète au long cours et en particulier la sécrétion d'insuline est un objectif important en diabétologie.

Dès les années 1990, il a été prouvé qu'un type de chirurgie bariatrique, le bypass gastrique selon la méthode du Roux-en-Y ou RYGBP (technique qui exclut la majeure partie de l'estomac, le duodénum et le jéjunum proximal du circuit alimentaire) pouvait en quelques jours, avant toute perte de poids significative, améliorer voire faire disparaître le DT2. Cet effet aigu du RYGBP sur la glycémie n'est pas retrouvé dans les techniques sans changement anatomique de l'intestin (comme l'anneau gastrique), ce qui suggère que le montage chirurgical effectué durant le RYGBP a des effets spécifiques sur la sécrétion d'insuline indépendamment d'une perte de poids.

Pour comprendre comment la sécrétion d'insuline était restaurée par la chirurgie bariatrique, les chercheurs ont analysé l'évolution de la glycémie et de la sécrétion d'insuline dans un modèle murin adapté².

¹ En collaboration avec l'Imperial College of London et l'Université de Lausanne

² Souris Ob/Ob diabétique.

A Bypass gastrique selon la technique du Roux-en-Y

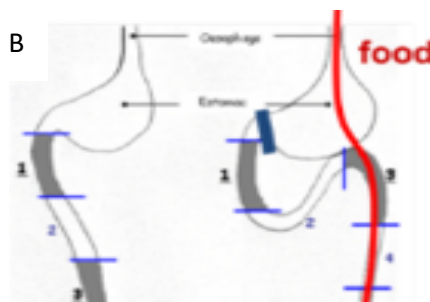


Figure 1A : Technique du bypass gastrique chez l'humain - Figure 1B : Equivalent murin développé par l'équipe du Pr Fabrizio Andreelli

De façon aussi intéressante que surprenante, l'équipe a découvert que dans ce modèle, le diabète disparaissait en post-opératoire malgré la persistance de l'obésité grâce à une hausse de la quantité d'insuline dans les îlots pancréatiques (cellules du pancréas qui produisent l'insuline) et une amélioration significative de la sécrétion d'insuline. Ces résultats montraient ainsi *in vivo* et *in vitro* une amélioration de la fonctionnalité des îlots pancréatiques.

Les auteurs ont identifié des pistes mécanistiques pour expliquer cette restauration de la sécrétion d'insuline en analysant l'expression des gènes dans les îlots pancréatiques. Ils ont ainsi montré qu'environ 193 gènes importants pour la régulation de la sécrétion d'insuline avaient une expression normalisée après la guérison du diabète.

Corriger l'expression des gènes par la chirurgie

De nombreux facteurs peuvent réguler l'expression des gènes et parmi ceux-ci des petites molécules appelées microARNs non codants (miRNAs). Chaque type cellulaire (mais également le sang circulant) contient des centaines de miRNAs qui interagissent en permanence avec les gènes et modulent leur expression selon les besoins de l'organisme. Une analyse des 400 miRNAs détectables dans les îlots pancréatiques a permis de montrer que 27 d'entre eux étaient régulés différemment par la chirurgie bariatrique et que 4 d'entre eux étaient fort probablement des régulateurs principaux de l'expression d'une grande partie des 193 gènes.

Il était alors important d'examiner si de tels mécanismes étaient mis en jeu chez l'homme. C'est pourquoi l'équipe a déterminé, dans le sang circulant des patients ayant un diabète résolu après bypass gastrique, les 4 miRNAs fondamentaux identifiés comme centraux dans la régulation des gènes des îlots pancréatiques.

Les résultats de cette étude permettent de conclure que la chirurgie bariatrique peut rétablir la sécrétion d'insuline, indépendamment de toute perte de poids, en restaurant des fonctions clés impliquées dans la sécrétion d'insuline grâce à 4 miRNAs fondamentaux identifiés également chez l'homme. Cette signature traduit probablement des mécanismes de réparation des cellules β pancréatiques localisées dans les îlots sans doute similaires dans ces deux espèces.

Les travaux continuent actuellement dans le cadre d'un projet soutenu par l'Agence nationale de la recherche (ANR-Bari mice) pour comprendre quels signaux issus de l'intestin opéré sont capables d'agir sur ces facteurs de régulation (miRNAs) exprimés dans les cellules β pancréatiques. L'enjeu clinique futur est ainsi de pouvoir mimer les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique sur la sécrétion d'insuline par l'administration de composés issus de l'intestin.

Référence:

A surrogate of Roux-en-Y gastric bypass (the enterogastro anastomosis surgery) regulates multiple beta-cell pathways during resolution of diabetes in ob/ob mice. Chloé Amouyal, Julien Castel, Claudiane Guay, Amélie Lacombe, Jessica Denom, Stéphanie Migrenne-Li, Christine Rouault, Florian Marquet, Eleni Georgiadou, Theodoros Stylianides, Serge Luquet, Hervé Le Stunff, Raphael Scharfmann, Karine Clément, Guy A. Rutter, Olivier Taboureau, Christophe Magnan, Romano Regazzi, Fabrizio Andreelli. *EbioMedicine* 2020 Jul 30;58:102895.

DOI : 10.1016/j.ebiom.2020.102895

À propos de Sorbonne Université:

Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21^e siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark).

Contacts chercheurs

Fabrizio Andreelli UMRS 1269 Nutriomics Sorbonne Université fabrizio.andreelli@aphp.fr

Chloé Amouyal UMRS 1269 Nutriomics Sorbonne Université chloé.amouyal@gmail.com

Contacts presse

Claire de Thoisy-Méchin 01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19 claire.de_thoisy-mechin@sorbonne-universite.fr

Marion Valzy 01 44 27 37 12 marion.valzy@sorbonne-universite.fr