

Vers de nouveaux traitements du diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2, favorisé par l'excès de poids, progresse à un rythme «épidémique». La chirurgie bariatrique, ou chirurgie de l'obésité, en est un traitement efficace. Les mécanismes de cet effet bénéfique restent cependant mal connus. Notre étude, menée aux Cliniques universitaires Saint-Luc, tente de mieux les comprendre, et se penche en particulier sur le rôle du muscle squelettique.

Le diabète de type 2 touche 5 à 10% de la population belge

BUDGET TOTAL
100 000 euros

Chirurgie bariatrique et rémission du diabète de type 2

Le diabète de type 2 progresse à un rythme «épidémique» en raison de changements profonds du mode de vie. Il touche 5 à 10% de la population belge. L'obésité constitue son principal facteur de risque. Au cours de la dernière décennie, la chirurgie bariatrique a été reconnue comme une modalité thérapeutique à part entière de l'obésité, mais également du diabète de type 2, en raison de taux de rémission spectaculaires allant de 50 à 80%.

Le diabète de type 2 résulte à la fois d'une résistance à l'insuline de ses organes-cibles (muscle squelettique, foie, tissu adipeux) et de l'épuisement de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'insuline est l'hormone qui permet de diminuer et de contrôler la glycémie (taux de sucre dans le sang). Ces mécanismes conduisent donc à une élévation chronique de la glycémie. Non contrôlée, celle-ci entraîne des complications pouvant mener à la dialyse, à la cécité, à l'infarctus du myocarde et à l'amputation du pied. En améliorant le contrôle de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hypercholestérolémie), la chirurgie bariatrique diminue la survenue de ces complications ainsi que la mortalité cardiovasculaire.

La rémission du diabète de type 2 après chirurgie bariatrique résulte à la fois d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline des organes-cibles et d'une augmentation de la sécrétion d'insuline. Les mécanismes impliqués sont pluriels, mais mal connus.

Les myokines : de nouveaux espoirs dans le traitement du diabète de type 2 ?

Le muscle occupe une place centrale dans le maintien de la glycémie. En effet, il constitue la cible privilégiée de l'action de l'insuline. Plus récemment, le muscle a été reconnu comme un organe endocrine, capable de sécréter des protéines, les myokines. Celles-ci constituent le sécrétome musculaire

Diabétologie, endocrinologie Diabète de type 2

et exercent différentes fonctions. Ainsi, certaines d'entre elles, en agissant localement ou à distance, influencent le maintien de la glycémie, la résistance à l'insuline du muscle et la sécrétion d'insuline par le pancréas.

En conséquence, nous formulons l'hypothèse que la chirurgie bariatrique modifie profondément les myokines sécrétées par le muscle et que ces modifications contribuent directement à l'amélioration du contrôle de la glycémie, de la résistance à l'insuline du muscle et de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

L'identification de ces myokines et la caractérisation de leur action sur la résistance à l'insuline et la sécrétion d'insuline pourraient mener au développement de nouveaux traitements du diabète de type 2.

Notre étude

Il s'agit d'une étude clinique translationnelle, interventionnelle, longitudinale et prospective. Elle implique une collaboration étroite entre le service d'Endocrinologie et Nutrition et le service de Chirurgie oeso-gastro-duodénale et bariatrique, mais également la Clinique de l'obésité des Cliniques universitaires Saint-Luc et le pôle de recherche en Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de l'UCLouvain.

Elle est enregistrée sur le site <https://clinicaltrials.gov/> sous le numéro NCT03341793, et a obtenu l'approbation du Comité d'Ethique biomédicale hospitalo-facultaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Concrètement, nous recrutons des patients obèses et insulino-résistants candidats à une chirurgie bariatrique. Des prélèvements sanguins et musculaires sont réalisés avant et après l'intervention afin de comparer les différentes protéines sécrétées par le muscle.

Nos objectifs

Nous avons défini quatre objectifs spécifiques.

- Le premier consistera à identifier les modifications de sécrétion des myokines induites par la chirurgie bariatrique. Ces modifications seront identifiées par des techniques de pointe : la spectrométrie de masse en tandem sur les milieux de culture conditionnés par des cellules musculaires obtenues avant et après chirurgie, et le séquençage d'ARN sur les échantillons musculaires également obtenus avant et après chirurgie.
- Le deuxième cherchera à déterminer si ces modifications de sécrétion sont observées au niveau de la circulation sanguine, par l'analyse du plasma prélevé avant et après chirurgie.
- En troisième lieu, les modifications des taux musculaires et circulants des myokines seront corrélés avec les paramètres de résistance à l'insuline et de sécrétion de l'insuline mesurés avant et après chirurgie.
- Enfin, nous testerons l'action de certaines de ces myokines sur la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires et sur la sécrétion d'insuline par les cellules B dans des modèles in vitro. Cet objectif est conditionné aux résultats des étapes précédentes.

