



Obésité: de la génétique à la chirurgie

- La théorie de l'épargne métabolique
- La régulation épigénétique du métabolisme
- Obésité androïde et gynoïde
- L'efficacité de la chirurgie sur les comorbidités

3 Sessions

(accueil 15 min avant chaque session)

Session de 8h00 à 8h45 ..avec café tartines
et de 13h00 à 13h45 ..avec lunch
et de 14h00 à 14h45 ..avec café mignardises

Chaque session abordera en 45 minutes
toutes les thématiques



Formation destinée aux professionnels de santé

EQUIPE BARIATRIQUE MULTIDISCIPLINAIRE

Dr L.Paolino - Dr F.Martini - Dr S.Fritsch (Chirurgiens) Dr F.Loubiere (Psychiatre)
Dr S.Broussaud - Dr S.Fontaine (Endocrinologues) Dr M.Costecalde (Anesthésiste)
Mme V.Violton (Diététicienne)

Salle FFI Guerrilleros
Hôpital Joseph Ducuing
15 rue Varsovie, Toulouse

Accès libre, sans inscription
Pour infos: fmartini@hjd.asso.fr

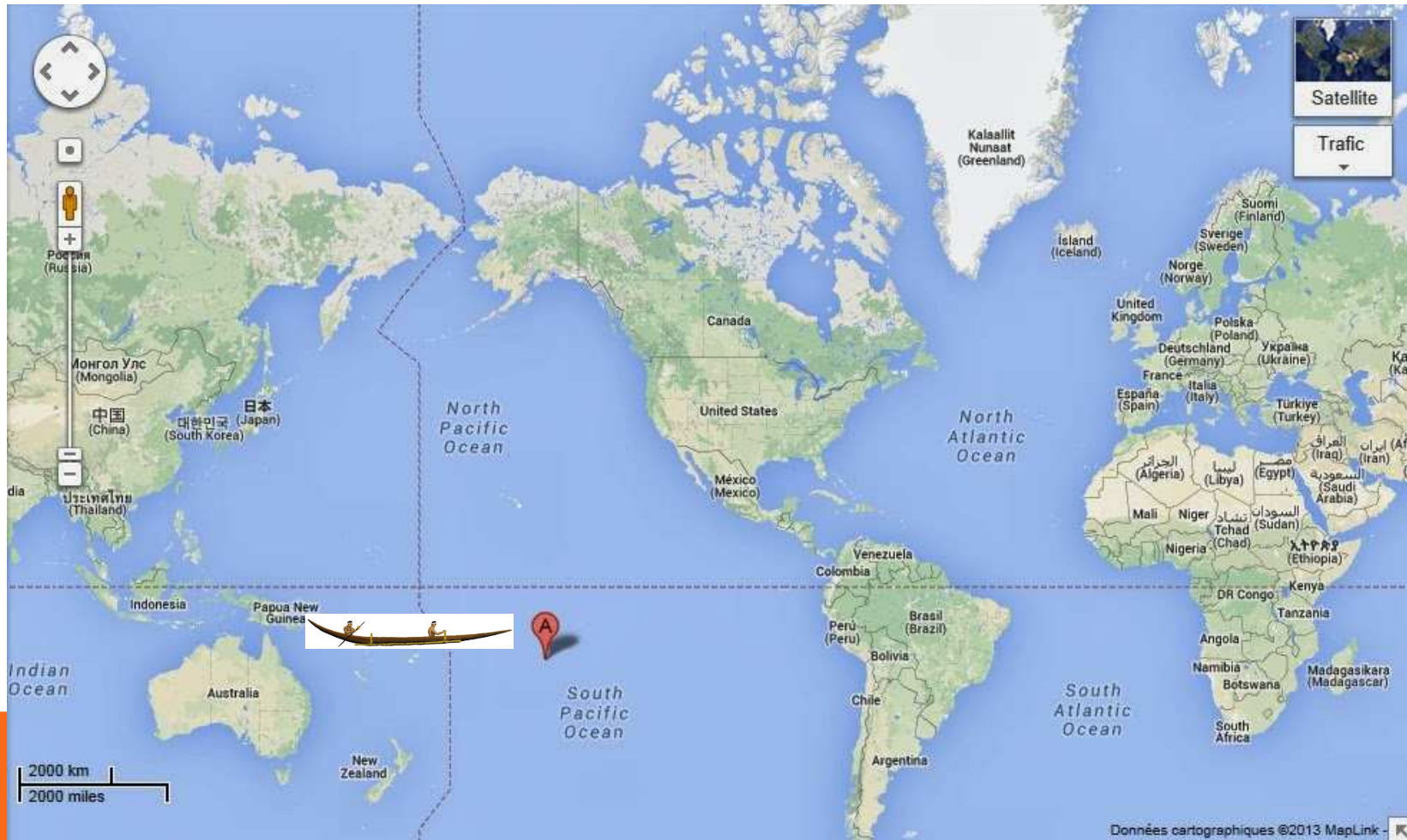
*L'esprit des rencontres
« Café Ducuing » voudrait
être celui d'une discussion
interactive pratique et
efficace autour de
thématiques médico-
chirurgicales d'intérêt
quotidien, avec l'objectif
d'ouvrir l'hôpital à la ville et
de stimuler la collaboration
entre les différents acteurs
du parcours de soins.*

Nous remercions notre partenaire pour son soutien

MENU DU JOUR

- La théorie de l'épargne métabolique
- Génétique et épigénétique
- Obésité androïde et gynoïde : le syndrome métabolique
- Chirurgie bariatrique et métabolique
- Chirurgie du diabète : mécanismes et résultats
- Conclusions

LE DEBUT DU VOYAGE...



IL Y A 15000 ANS

LES SUITES DU VOYAGE

- Voyage long et difficile
- Pas de ressources alimentaires
- Survivants (25%) : individus capables de stocker sous forme d'adipocytes et donc de **maintenir une glycémie élevée** en cas de famine

Handy, ESC. The Native Culture in the Marquesas.

Pub: Bernice P. Bishop Museum Bulletin 9, 1923;
Honolulu, HI:

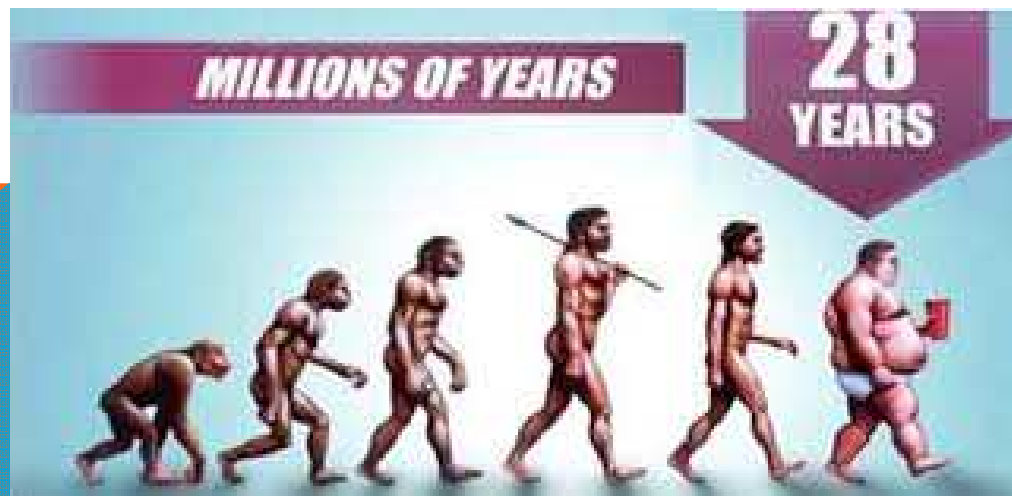


LES AVANTAGES DU TISSU ADIPEUX

- Le **stockage d'énergie** est un phénomène dominant dans la nature (fertilité, maturation cérébrale néonatale, etc..)
- Le maintien des réserves de tissu adipeux est essentiel pour la continuation de l'espèce humaine et une **évolution constante** se produit afin de conserver ces réserves

GRAS ET EVOLUTION

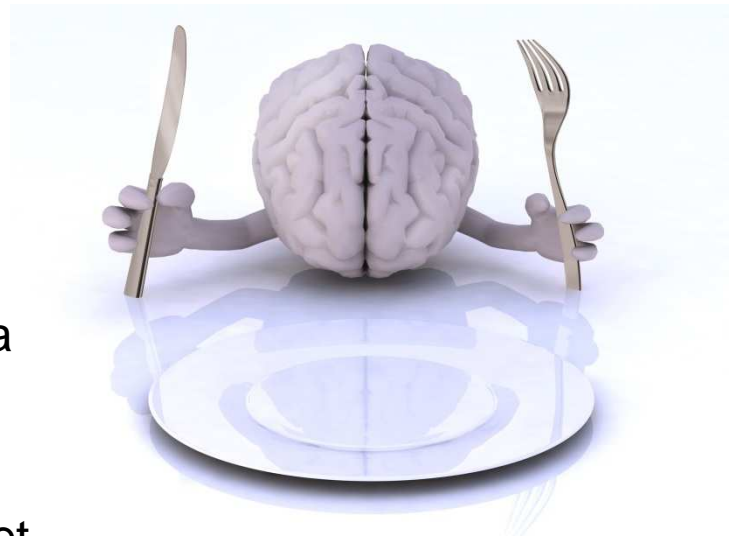
- **L'accumulation de tissu adipeux** donne peu de désavantage au cours de notre évolution , et est en fait susceptible de fournir une **forte avantage reproductif**
- Les troubles du métabolisme qui causent la malnutrition, au contraire, confèrent un fort désavantage sélectif
- En conséquence: les troubles causant une dénutrition sont extrêmement rares, tandis que l'obésité est assez fréquente



L'ADIPOSTAT

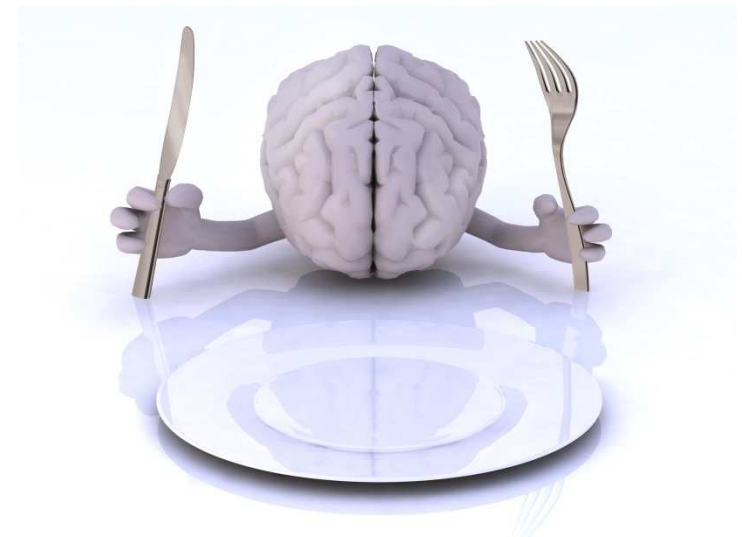
(centre de contrôle alimentation)

- L'Adipostat est situé dans l'**hypothalamus**, donc nous **ne pouvons pas consciemment** régler la quantité et la fréquence de nos repas
- Le centre de contrôle du métabolisme énergétique n'est pas situé dans le cortex frontal (willpower) et cela explique les **échecs des régimes** sur le moyen-long terme
- L'obésité est une **MALADIE CHRONIQUE GRAVE** et non un manque de volonté et d'autocontrôle



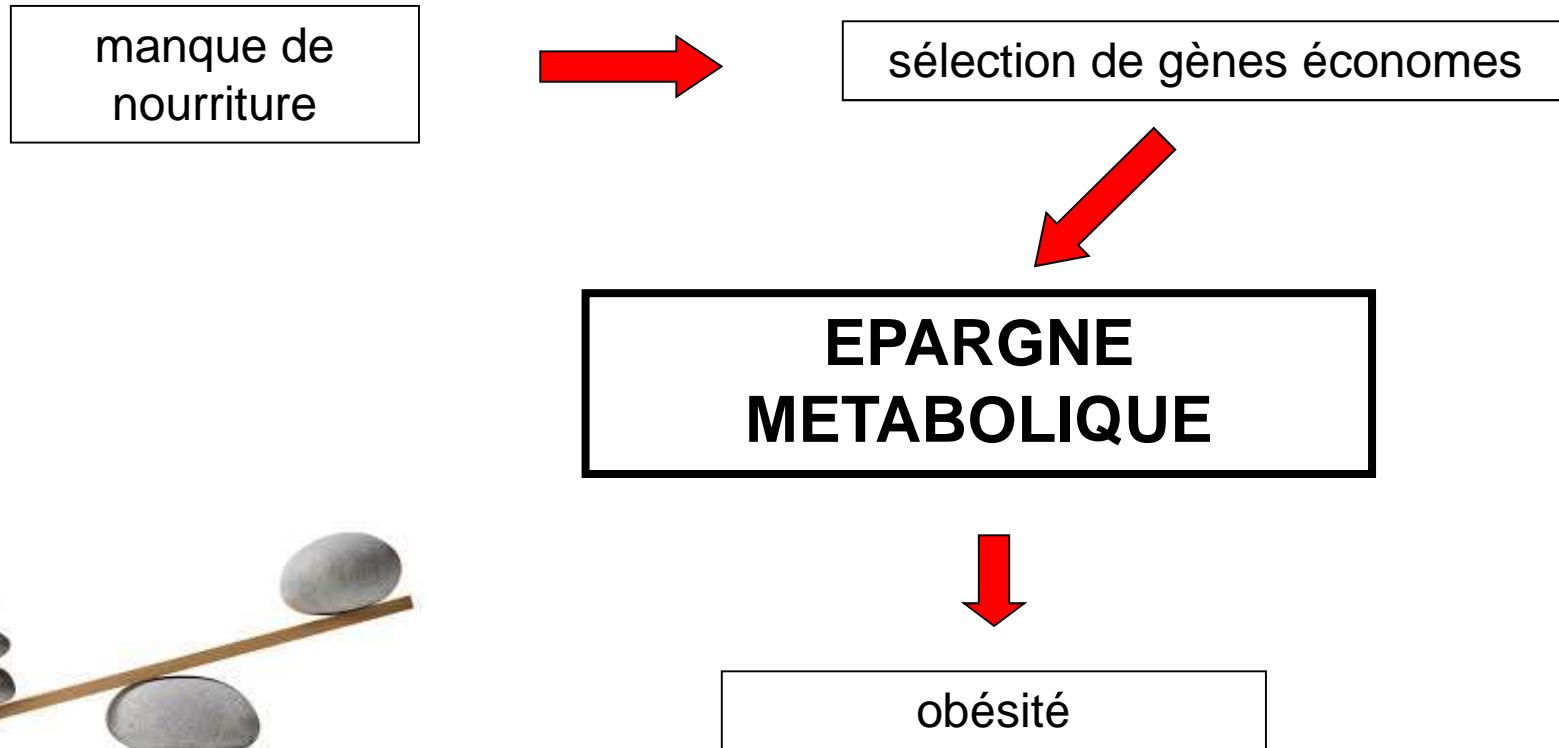
L'ADIPOSTAT

- L'Adipostat reçoit des messages hormonaux (leptine, ghreline, GLP-1, etc..) en provenance des différents organes (estomac, grêle, tissu adipeux, foie)
- La chirurgie bariatrique altère l'expression des hormones du tissu adipeux et intestinal (estomac et grêle) afin de stimuler satiété et amaigrissement



Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al.
Gut hormone profiles following bariatric surgery
favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve
metabolic parameters. Ann Surg. 2006;
243:108–14.

LA THEORIE DE L'EPARGNE METABOLIQUE



Neel JV. Diabetes Mellitus:
A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"?
Am J
Hum Genet. 1962; 14:353–62.

LA THEORIE DE L'EPARGNE METABOLIQUE

- Empreinte génétique obésité = 70%

Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al.
The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 1996; 20:501–506.

Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, et al.
An adoption study of human obesity. **N Engl J Med.** 1986; 314:193–198.

Hjelmborg JB, Fagnani C, Silventoinen K, et al.
Genetic influences on growth traits of BMI: a longitudinal study of adult twins. **Obesity.** 2008; 16:847–852.

Maes HH, Neale MC, Eaves LJ.
Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. **Behav Genet.** 1997; 27:325–351.

Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S.
Genetics of body-weight regulation. **Nature.** 2000; 404:644–51.

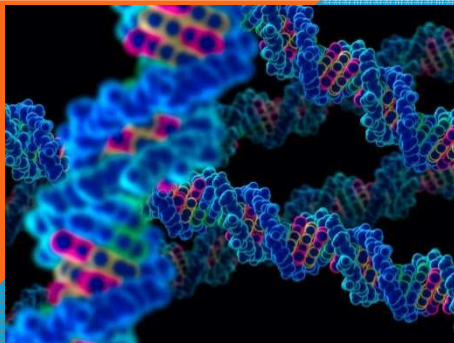
Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al.
The response to long-term overfeeding in identical twins. **N Engl J Med.** 1990; 322:1477–1482.

Lee J, Chen L, Snieder H, et al.
Heritability of obesity-related phenotypes and association with adiponectin gene polymorphisms in the Chinese national twin registry. **Ann Hum Genet.** 2010; 74:146–154.

Price RA, Gottesman II.
Body fat in identical twins reared apart: roles for genes and environment. **Behav Genet.** 1991; 21:1–7.

UN PEU DE GENETIQUE

- Le génome humain est caractérisé par des **mutations punctiformes (singles nucleotides polymorphisms, SNPs)** qui se présentent à fréquence variable et qui déterminent des modifications des gènes
- Si les SNPs produisent un **désavantage** évolutif, le gène responsable est « balayé »
- Si la SNP détermine une situation **d'avantage** elle se produira plus fréquemment dans la population (banque d'épargne génétique)



Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech.* 2012; 5:595–607.

Pickrell JK, Coop G, Novembre J, et al. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations. *Genome Res.* 2009; 19:826–37.

ENCORE UN PEU DE GENETIQUE...

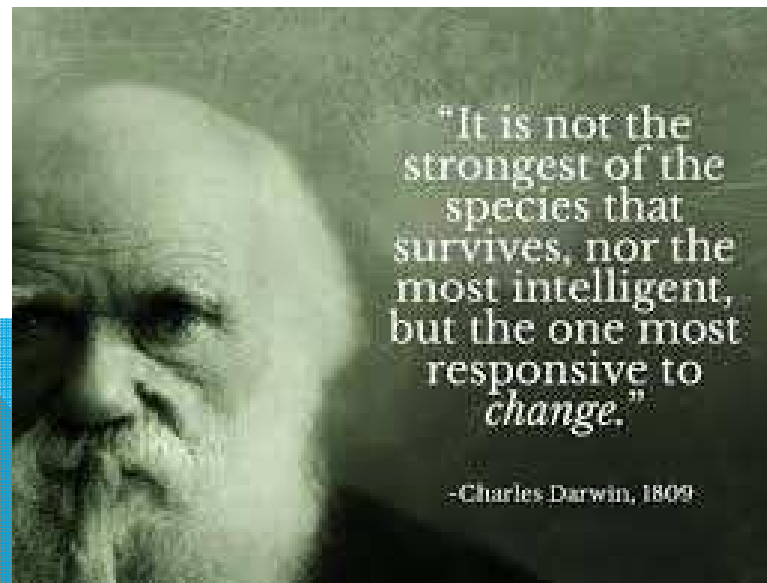
- On connaît 50 sites des SNPs qui prédisposent à l'obésité à ce jour
- La plupart est en relation avec les récepteurs de l'hypothalamus (leptine, ghreline, etc.)
- Un grand n° de SNPs prédisposant à l'obésité serait prédictif d'échec après chirurgie



Still CD, Wood GC, Chu X, et al. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring). 2011;19:1676–1683.

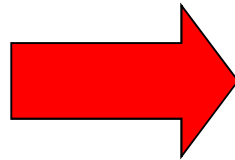
EPIGENETIQUE

- **Modification du génome** en réponse à des **stimulations externes** perçues par le fœtus in utero
- Intégration récente (XXI^{ème} siècle) de l'épigénétique au Darwinisme
- Nature vs Nurture (Inné vs Acquis) n'est plus d'actualité



WHEATHER FORECAST ou PREVISIONS METEO

- Famine Hiver 1945 (Dutch Hunger Winter): Allemands vs Hollandais
Femmes malnutries → enfants obèses
- Réduction de la méthylation ADN sur le gène IGF2



Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105:17046–17049.

WHEATHER FORECAST ou PREVISIONS METEO

- Mère obèse → enfant obèse
- Réponse adaptative fœtale à l'instabilité alimentaire produit les mêmes variations métaboliques



Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430:419–421.

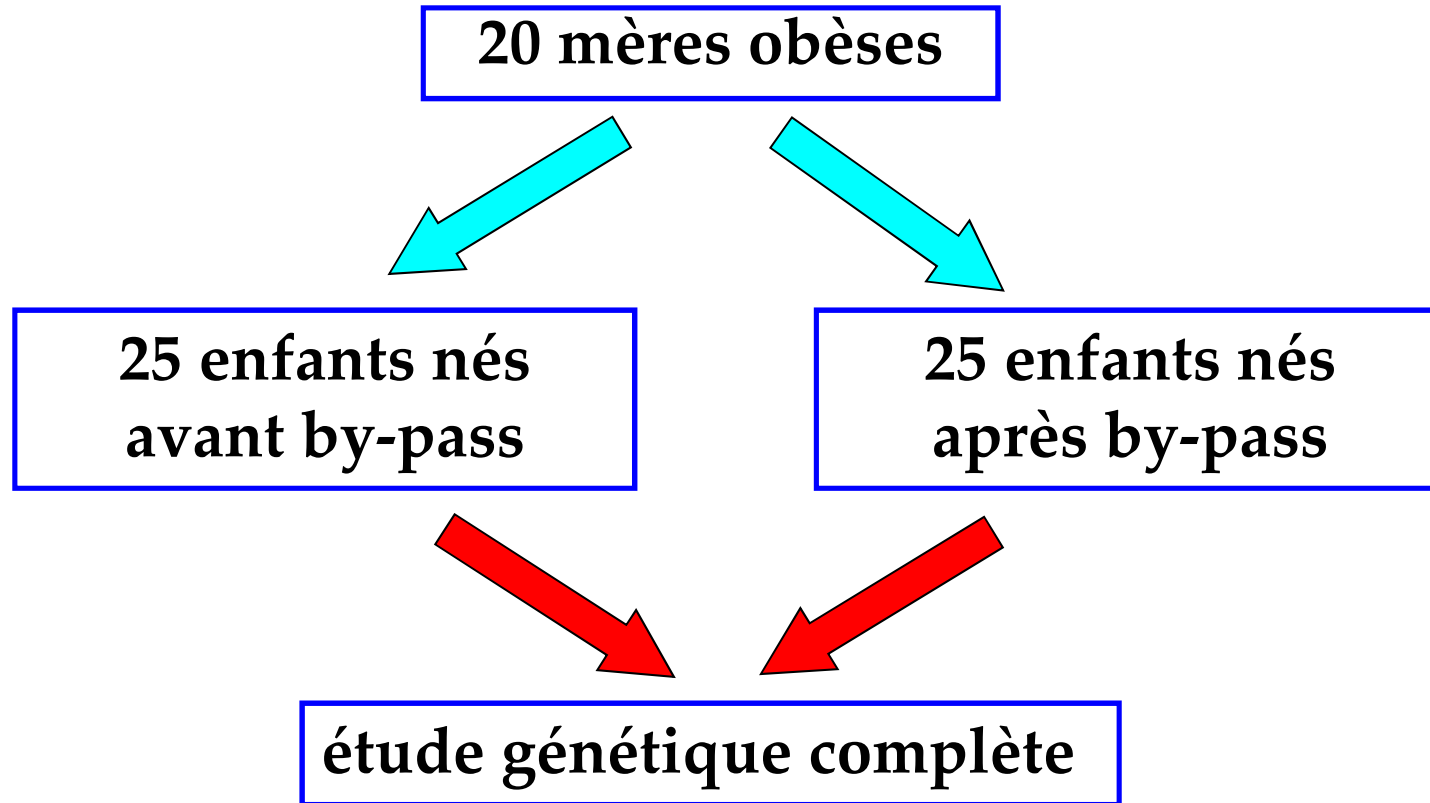
ENCORE UN PEU D' EPIGENETIQUE

La **méthylation** est l'attache ou la substitution d'un groupement méthyle sur un substrat.

Elle joue un rôle sur divers processus cellulaires et notamment sur **l'expression d'un gène.**



PETITE ETUDE → GRANDS RESULTATS



Guénard F, Deshaies Y, Cianflone C, Kral JD, Marceau P, Vohl MC. Differential methylation in glucoregulatory genes of offsprings born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery.

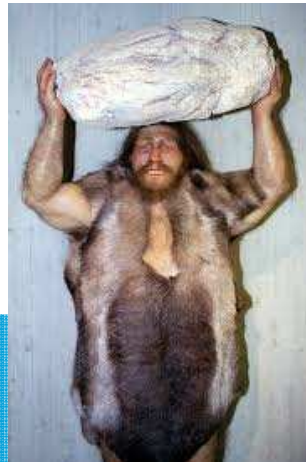
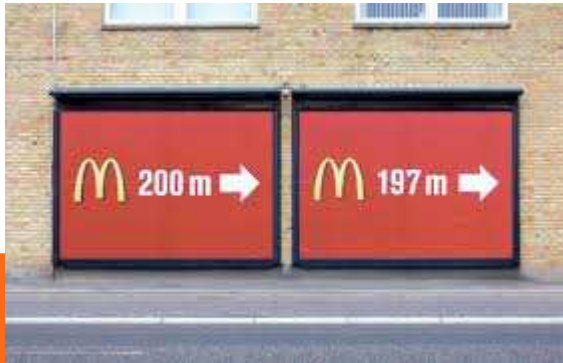
Proc Natl Acad Sci USA. 2013 Jul 9;110(28):11439-44

RESULTATS



LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- Nos ancêtres du Paléolithique consommaient **un tiers de plus de calories** que les humains modernes, mais **étaient beaucoup plus actifs**
- **Accès illimité** aux aliments trop gras, trop sucrés (junk food)
- **Perturbations des rythmes circadiens** dans l' environnement moderne (favorisent l'obésité et les maladies métaboliques)



Eaton SB, Konner M. Paleolithic Nutrition- A Consideration of Its Nature and Current Implications. N Engl J Med. 1985; 312:283–289.

EFFET SOCIAL ou HOMOGAMIE

- Personnes obèses choisissent préférentiellement partenaires obèses
- Augmentation de la prévalence croissante de l'obésité



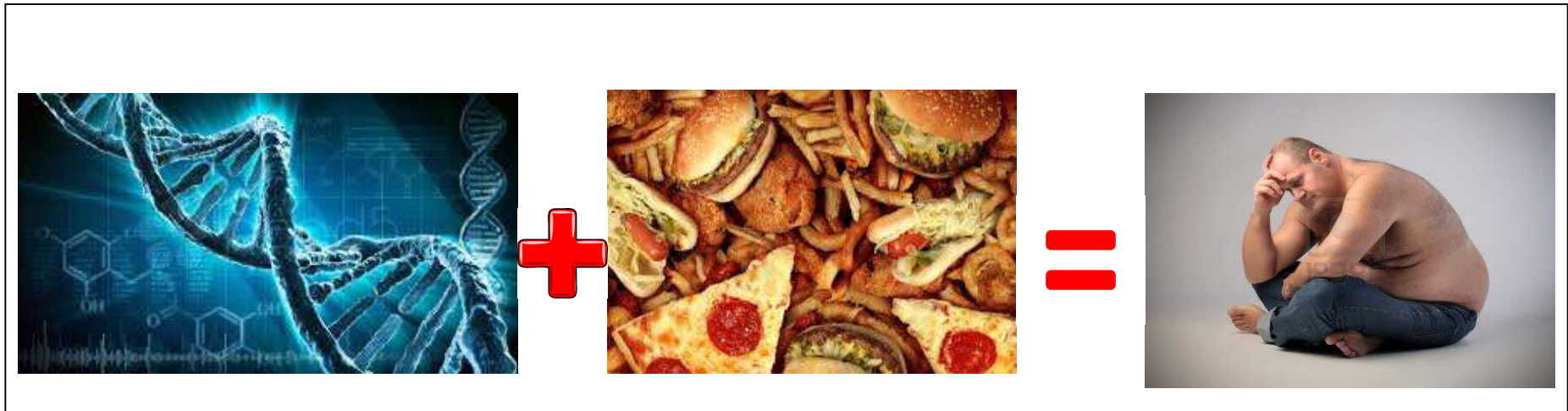
Hebebrand J, Wulfange H, Goerg T, et al. Epidemic obesity: are genetic factors involved via increased rates of assortative mating? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:345–53.

Speakman JR, Djafarian K, Stewart J, et al. Assortative mating for obesity. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:316–23.

GENETIQUE ET EPIGENETIQUE : CONCLUSIONS

- L'obésité ne dérive pas d'un défaut de volonté, mais plutôt de **mécanismes physiologiques puissants** enracinés dans un patrimoine génétique avec une évolution millénaire
- Intérêt des **lobbies alimentaires** à maintenir un statut de surconsommation
- Nous attendons avec impatience des **thérapies génétiques** pour le traitement de l'obésité
- **La connaissance de l'épigénétique** et de sa relation avec les facteurs environnementaux est indispensable pour trouver une solution efficace

LA RECETTE DE L'OBESITE



DEFINITION D'OBESITE

LES OBESITES

sont des désordres complexes et hétérogènes avec des multiples étiologies, caractérisés par l'excès de masse grasse qui menace ou affecte la santé physique, mentale ou socio-économique

Sharma 2007



L'OBESITE EST UNE MALADIE CHRONIQUE



"Obesity is a chronic disease, prevalent in both developed and developing countries, and affecting children as well as adults"¹



"Recognizing obesity as a disease will help change the way the medical community tackles this complex issue that affects approximately one in three Americans"²



"FDA agrees with these comments that obesity is a disease... Being overweight, i.e., being more than one's ideal weight but less than obese, however, is not a disease."¹



"...obesity is a primary disease, and the full force of our medical knowledge should be brought to bear on the prevention and treatment of obesity as a primary disease entity..."¹



"Obesity is a chronic and often progressive condition not unlike diabetes or hypertension"⁴

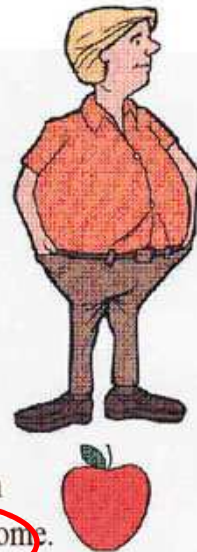
Tout le monde est désormais d'accord.....

HETEROGENEITE DE L'OBESITE

TYPES OF OBESITY – Are you an Apple or a Pear ??

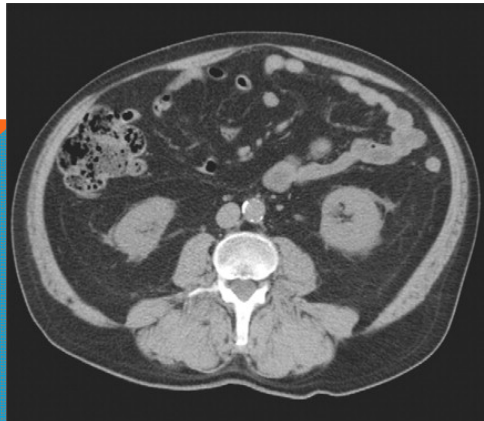
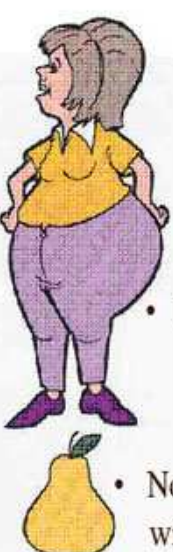
Apple/Android

- Excess Fat on the Abdomen
- Common in Men
- Significant correlation with Metabolic Syndrome.



Pear/Gynoid

- Excess Fat on the thighs and buttocks
- Common in Women
- Non significant correlation with Metabolic Syndrome.



SYNDROME METABOLIQUE: ≥ 3 CRITERES/5

1- ↗ circonférence abdominale	H > 96 cm F > 80 cm
2- ↗ TG (ou traitement)	> 1,5 g/l
3- ↘ HDL-Ch (ou traitement)	H < 0,4 g/l F < 0,5 g/l
4- ↗ TA (ou traitement)	S > 130 mmHg D > 85 mmHg
5- ↗ glycémie à jeun (ou traitement)	> 1 g/l

Alberti et al, Circulation 2009

The infographic features a blue background with white text. On the left, a white box contains the text 'The metabolic syndrome' above images of a red apple and a yellow pear. Below these images is a small paragraph of text. A large white bracket on the right side of the infographic groups the following text: 'Maladies cardiovasculaires', 'Diabète type 2', and 'Stéato-hépatite (→cirrhose → HCC)'. In the bottom right corner, there is a logo for 'HOPITAL DUCUING VARSOVIE'.

The metabolic syndrome

People who have the metabolic syndrome typically have apple-shaped bodies, meaning they have larger waists and carry a lot of weight around their abdomens. It's thought that having a pear-shaped body — that is, carrying more of your weight around your hips and having a narrower waist — puts you at a lower risk of developing diabetes, heart disease and other complications of metabolic syndrome.

Maladies cardiovasculaires

Diabète type 2

Stéato-hépatite (→cirrhose → HCC)

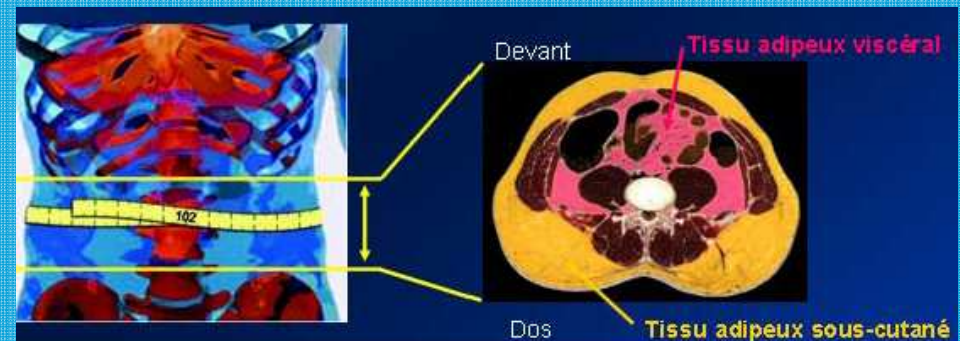
HOPITAL DUCUING VARSOVIE

LES LIMITES DE L'IMC

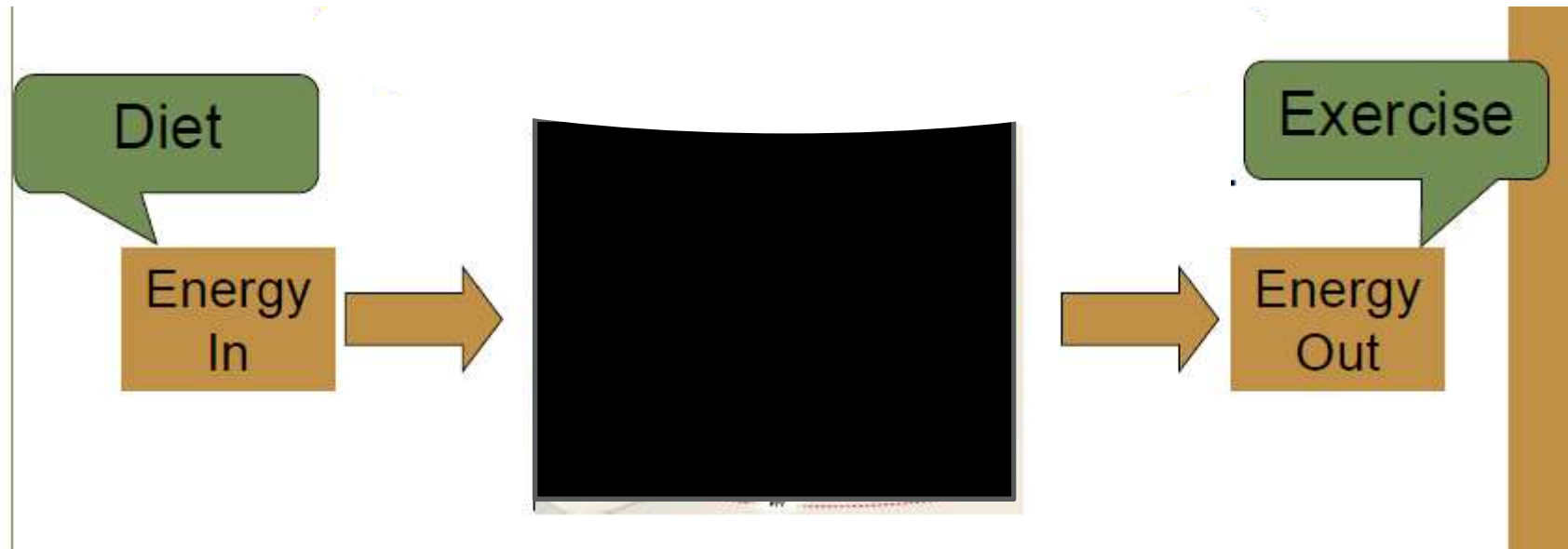


Ces deux hommes ont le même IMC de 31 kg/m².....

Tour de taille >>> IMC

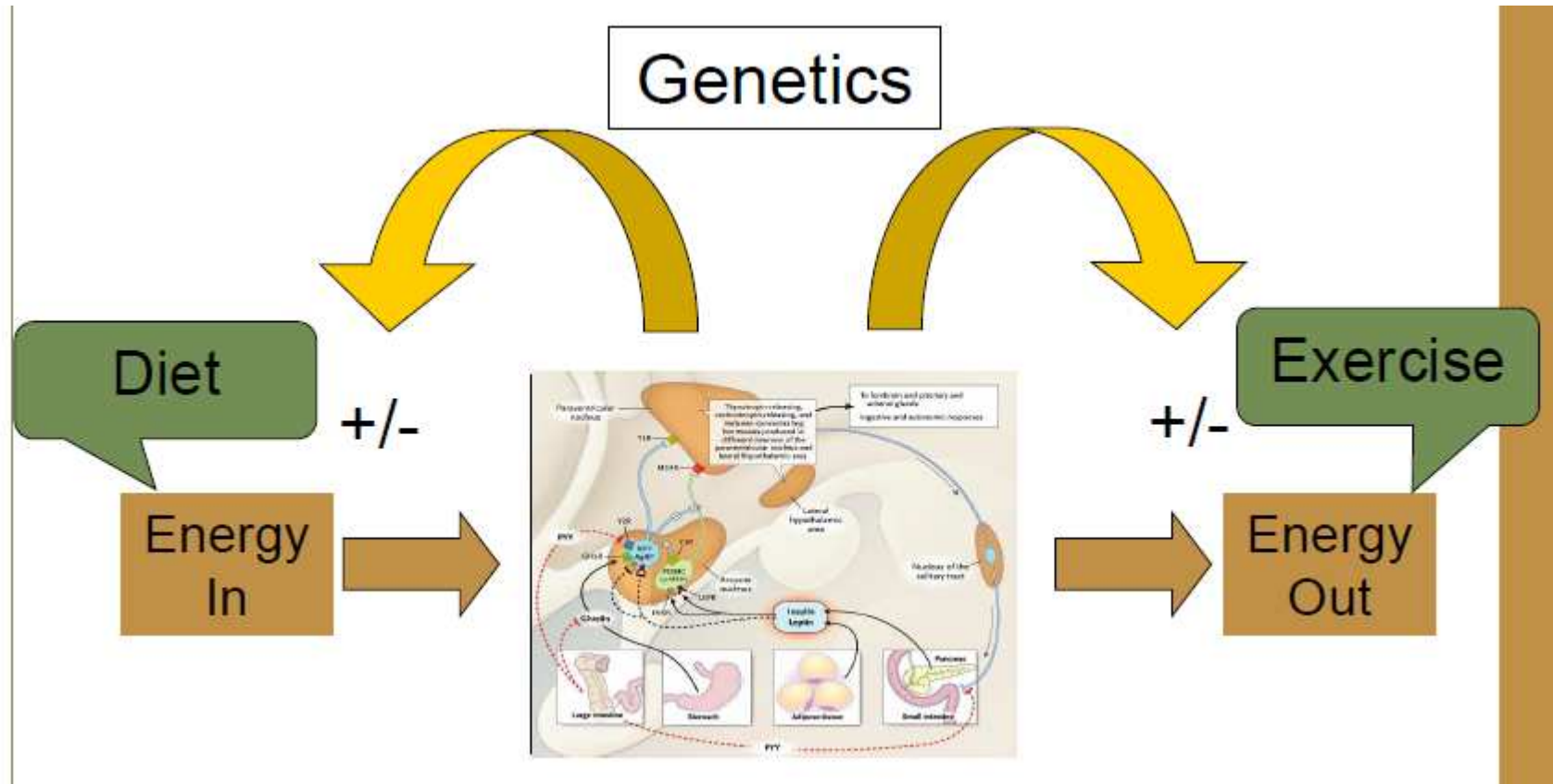


PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE



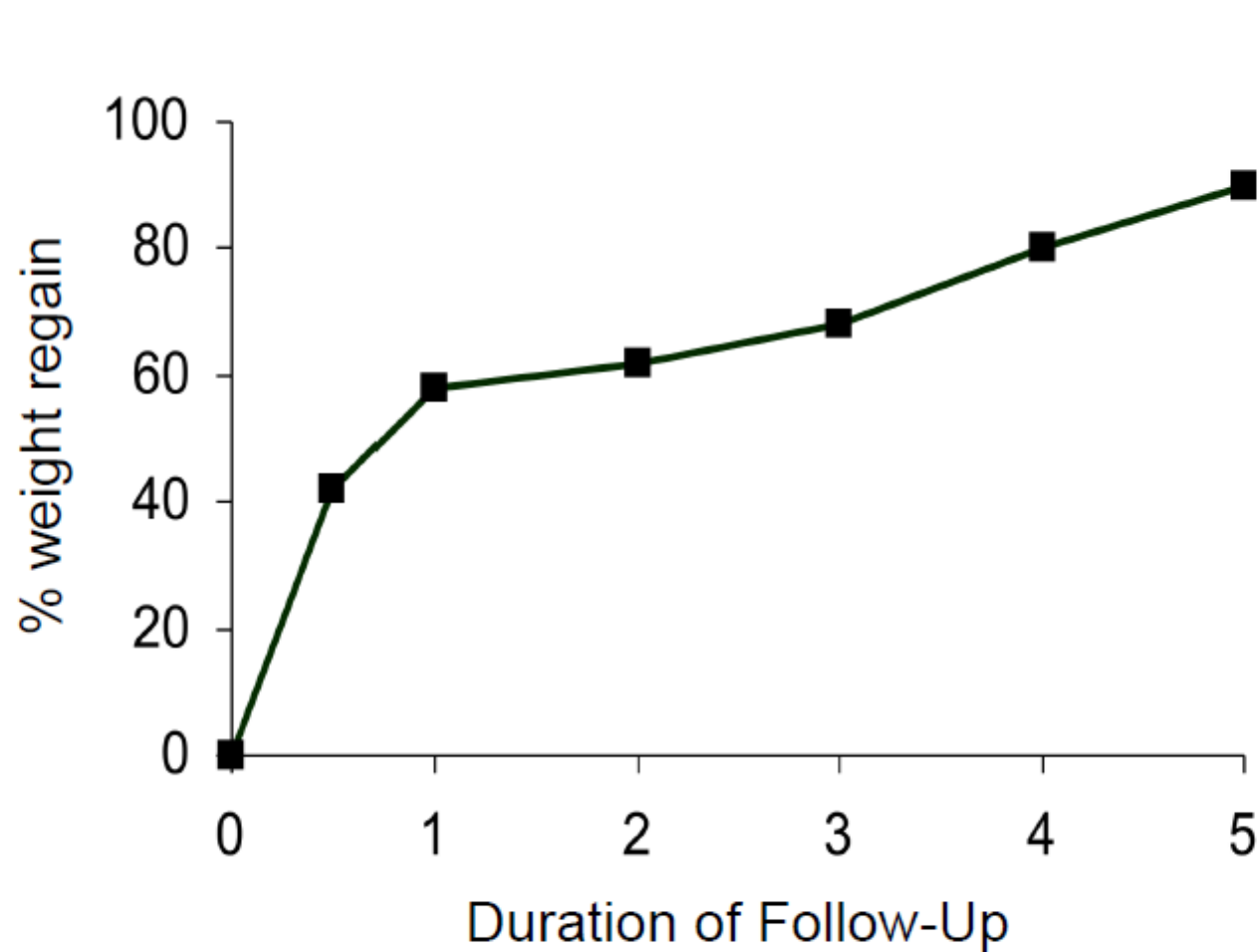
Apparemment simple.....

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE



C'est la régulation du métabolisme qui est compliquée...

QU'EST CE QU'IL SE PASSE APRES LES REGIMES? (méta-analyse de 16 études)



Safer, *So. Med. J.* 84:1470, 1991

QUELS PATIENTS GARDENT LA PERTE DE POIDS (National Weight Control Registry)

Limitent la consommation de certains aliments

Consument une moyenne de 1400 Cal/J

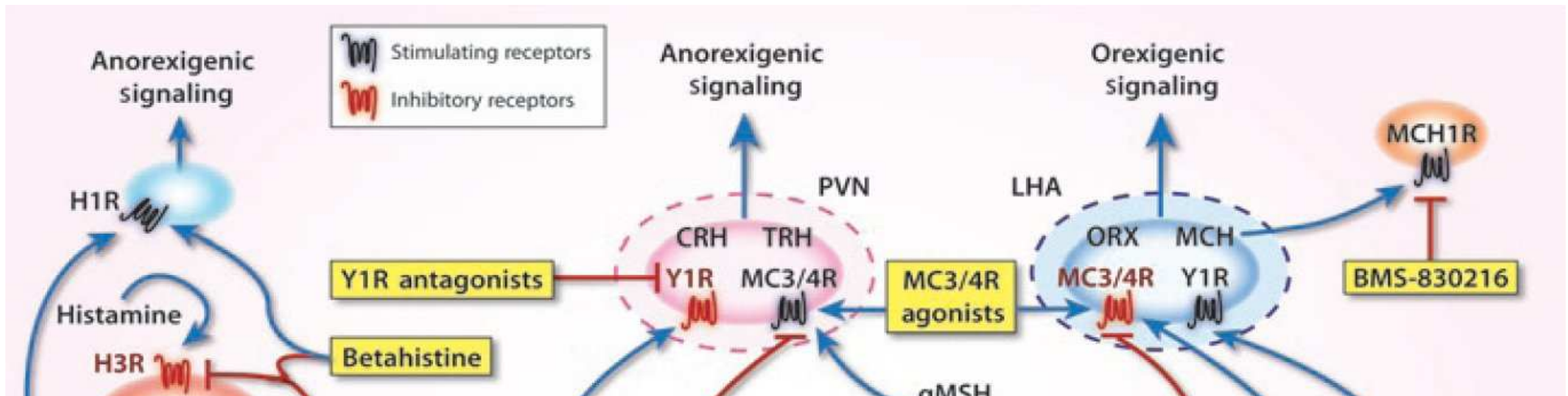
- 24% gras
- 19% protéines
- 56% carbohydrates

Mangent 5 fois/J

Brûlent une moyenne de 2800 Cal/semaine avec l'exercice physique

- 400 Cal/j ou 60 min de marche à 10 min/km

MEDICAMENTS ANTI-OBESITE?



Très compliqué!!!

Pour l'instant rien de vraiment efficace....

Les voies de régulation qui tendent vers la prise de poids sont nombreuses, interconnectées et redondantes....



CHIRURGIE BARIATRIQUE: LES PIONNIERS

THE LANCET

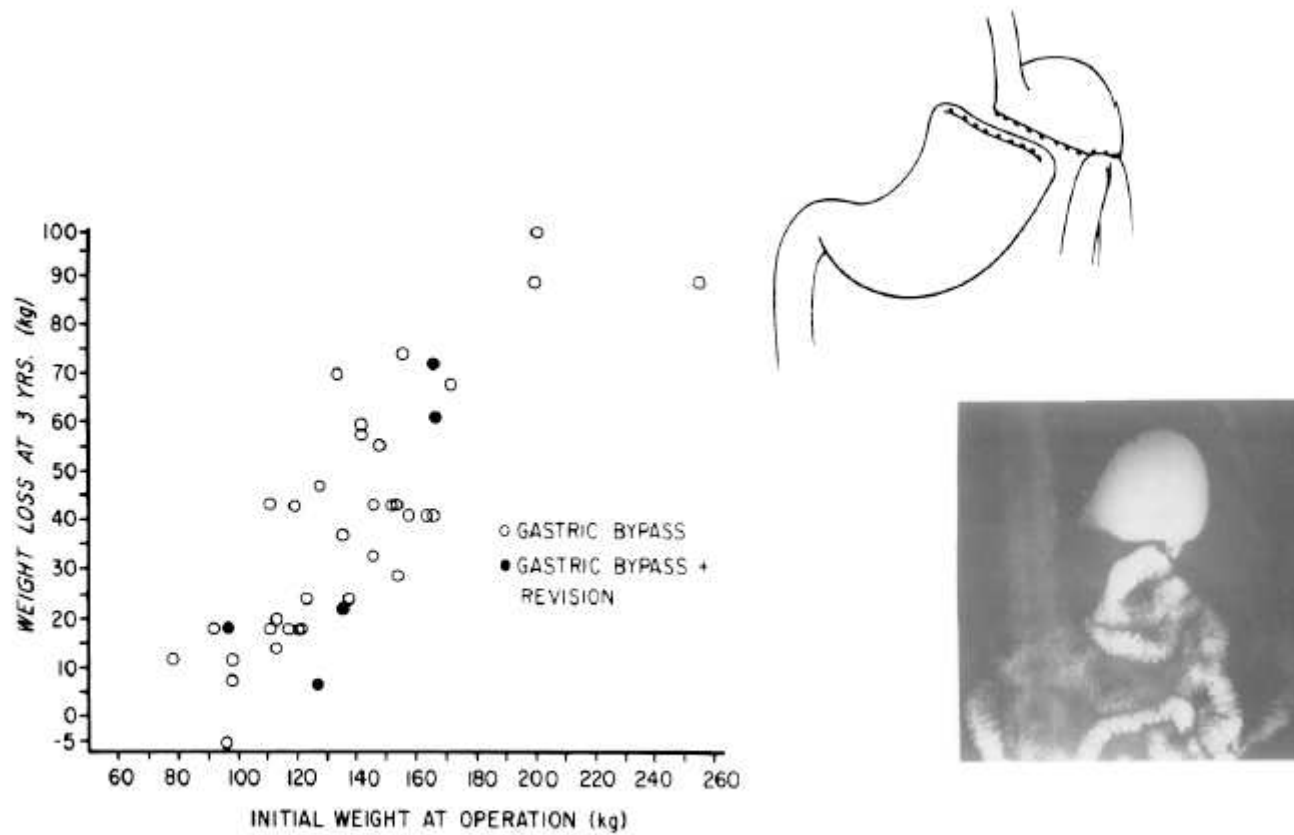
Volume 206, Issue 5336, 5 December 1925, Pages 1162–1163
Originally published as Volume 2, Issue 5336



DIABETES AND OPERATION.: A NOTE ON THE EFFECT
OF GASTRO-JEJUNOSTOMY UPON A CASE OF MILD
DIABETES MELLITUS WITH A LOW RENAL THRESHOLD

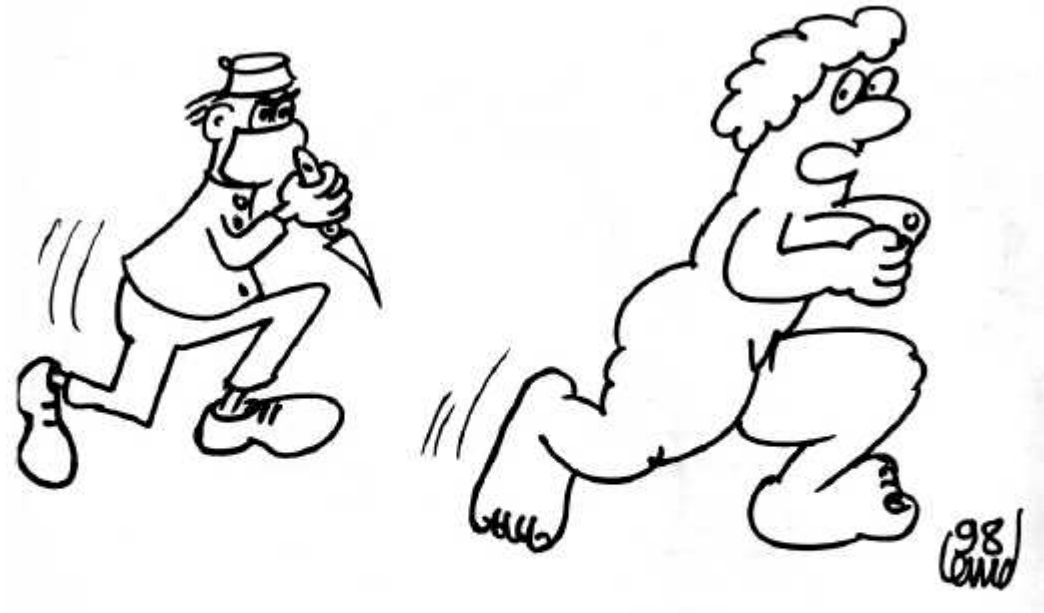
O. Leyton, M.D. CAMB., F.R.C.P. LOND. (PHYSICIAN TO THE LONDON HOSPITAL.)

CHIRURGIE BARIATRIQUE: L'AUBE



Masson Ito *Ann Surg* 1969

ACCUEIL CHALEREUX?



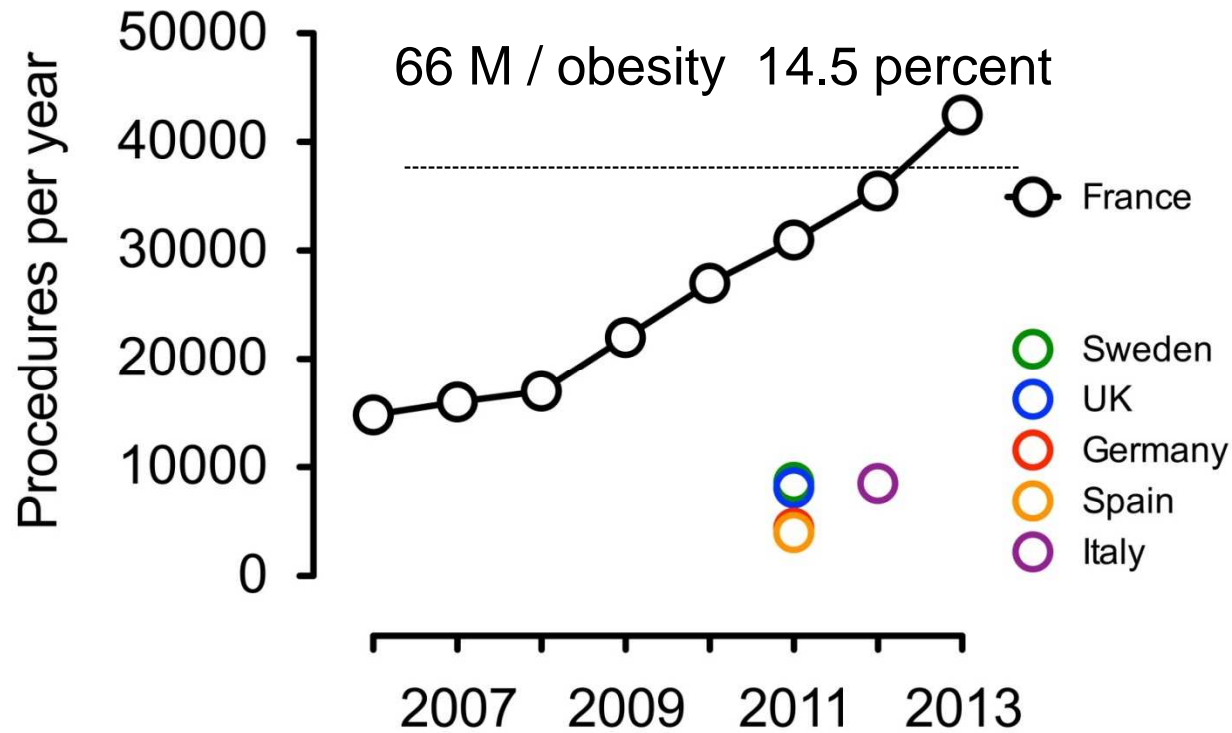
“ Les indications de ces thérapeutiques symptomatiques agressives nous semblent devoir rester exceptionnelles, si d’aventure elles existent “

(Drouin Revue du Praticien 1976)

MAIS ENSUITE...

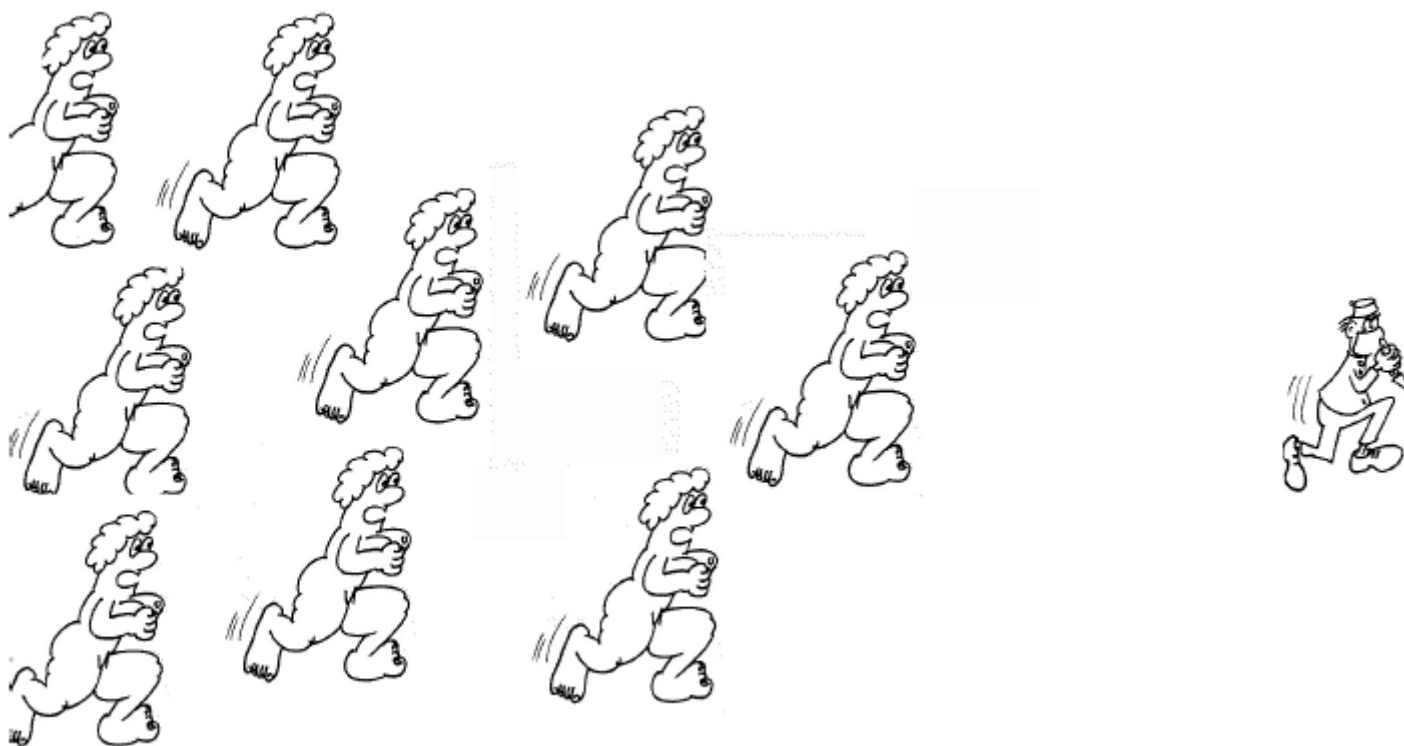
- > 60 ans (1952)
- > 100 techniques décrites
- > 500 000 patients opérés
- > 8000 publications

LA CHIRURGIE BARIATRIQUE IN FRANCE ET EN EUROPE



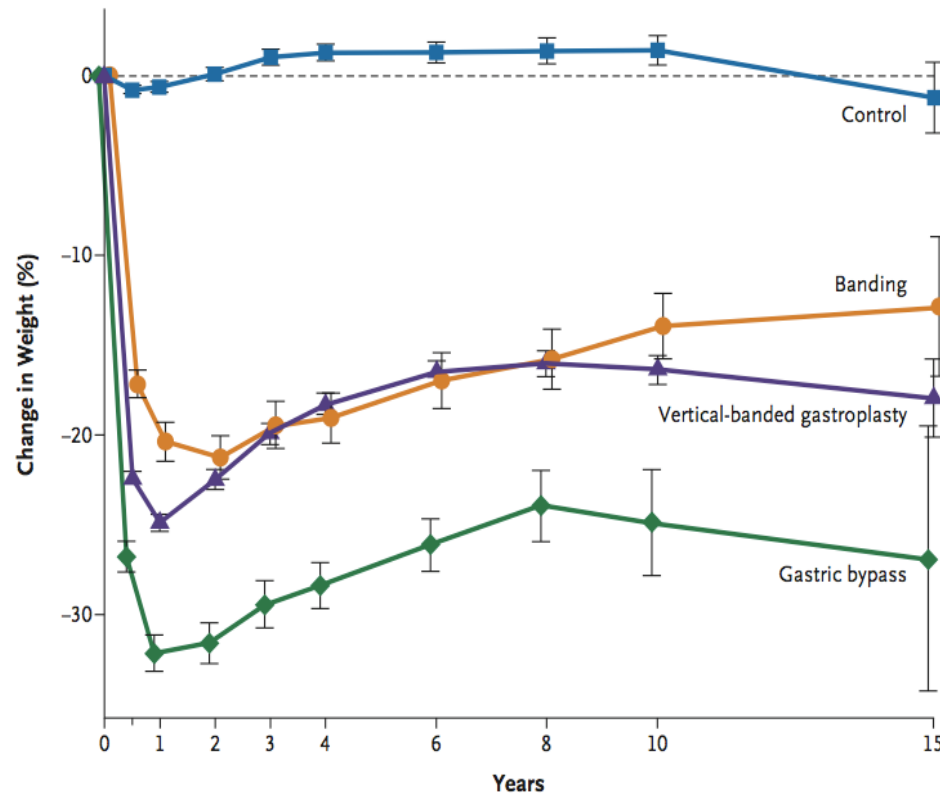
Surgery / 1000 obese adults / year

AUJOURD'HUI

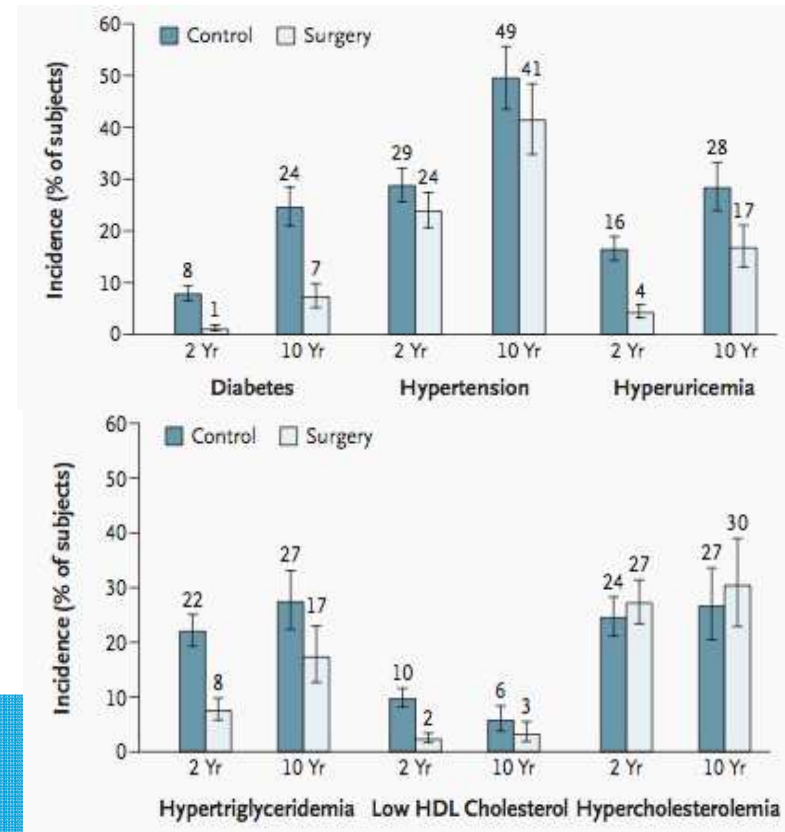


L'EFFICACITE DE LA CHIRURGIE

L'excès de poids



Les comorbidités

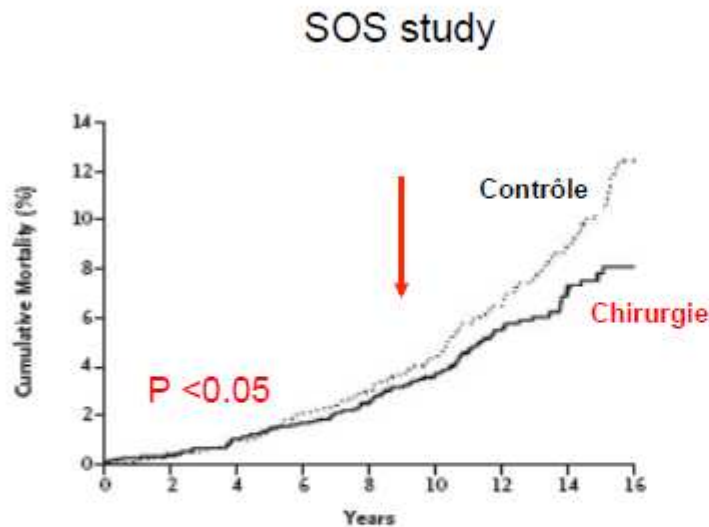


Sjöström et al NEJM 2007



L'EFFICACITE DE LA CHIRURGIE

L'espérance de vie



Sjostrom *New Engl J Med* 2007

Gastric bypass / 7 ans

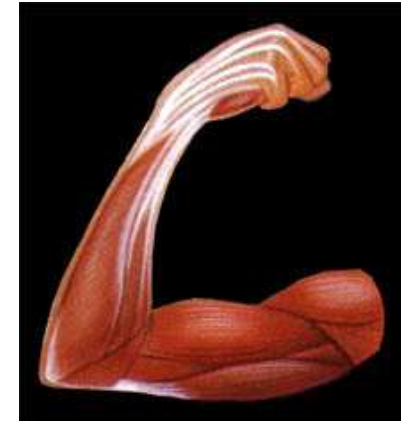
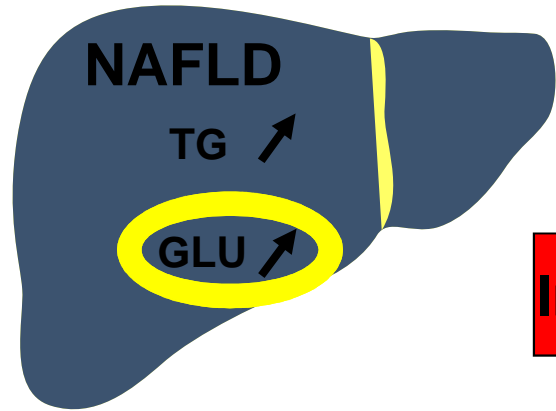
Mortalité globale	- 40%
Cardio-vasculaire	- 56%
Cancer	- 60%
Diabete	- 92%

Adams *New Engl J Med* 2007

MECANISMES D'ACTION



DIABETE ET OBESITE



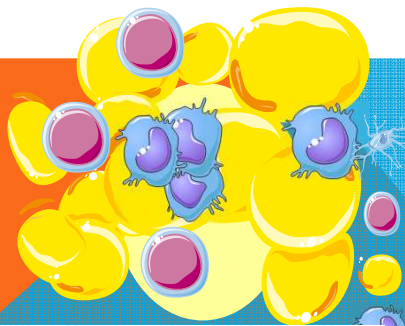
Insulinorésistance

**Inflammation
CRP**

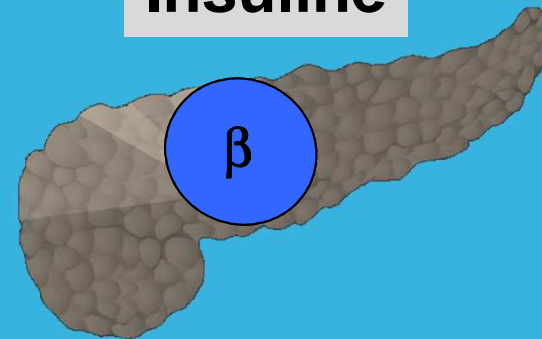
ADIPOKINES
CYTOKINES
FFA

Déficit insuline

Insuline

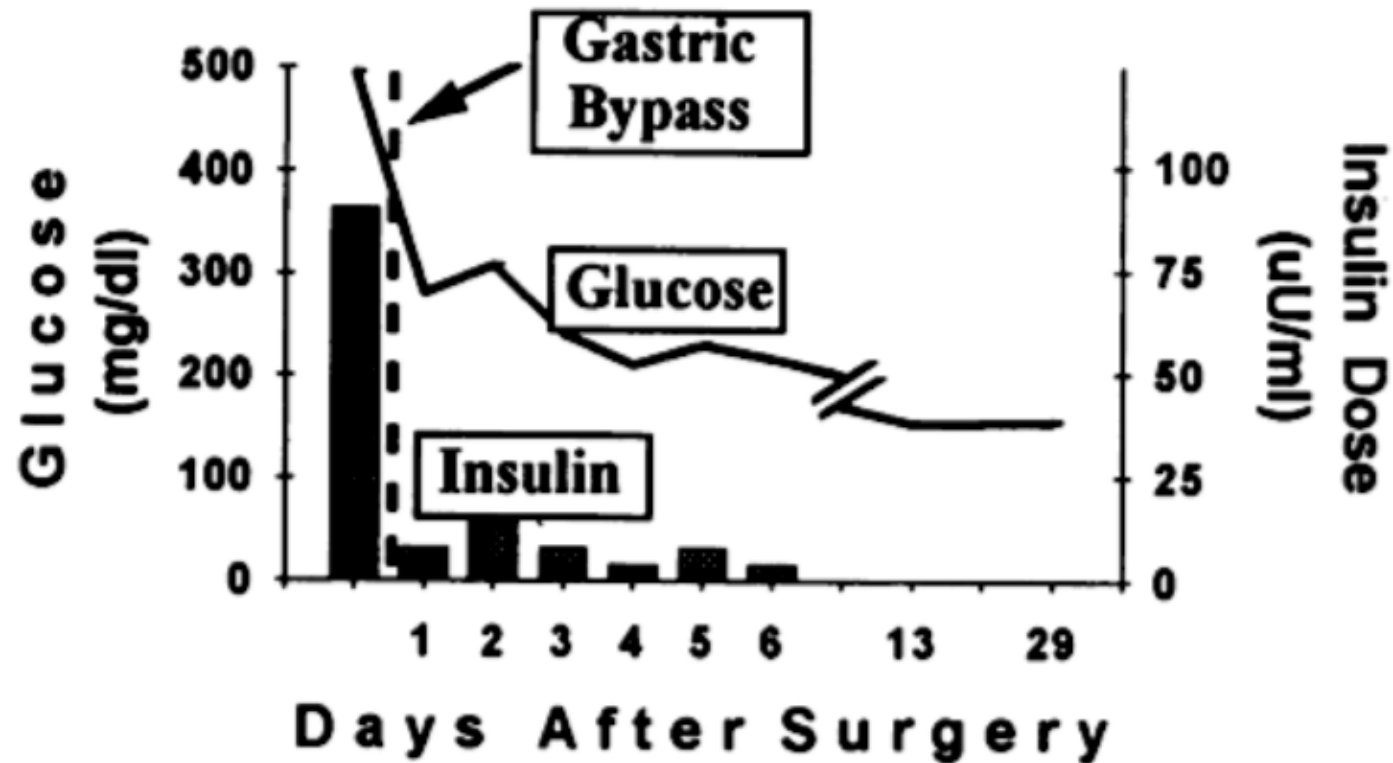


C. Dendritiques
Lymphocytes T
Adipocytes
Macrophages



LA CHIRURGIE DU DIABETE

Le début de l'histoire:



Effet indépendant de la perte de poids

LES MECANISMES

Restriction

Dumping Syndrome

Goût

↑ **Masse cellules β**

**Restriction
mécanique**

**Effet incrétine
GLP1
GIP**

↑ **Peptides anorexigènes
GLP1, GIP**

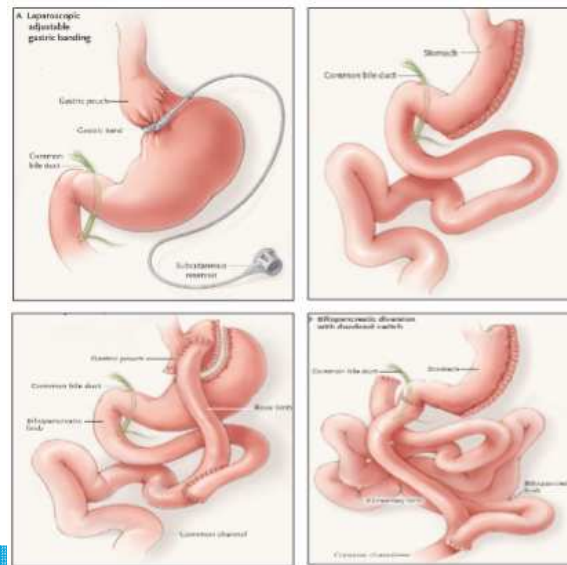
↑ **Sécrétion**

Insuline

↓ **Peptide orexigène
Ghréline**

↓ **Résistance**

Frein iléal ↑ PYY



↓ **Poids
Inflammation**

Autres

Microbiote Acides biliaires Néoglucogénèse

LE BYPASS : L'OPPOSE D'UN REGIME RESTRICTIF

	Régime	Bypass
Dépense énergétique	↓	↑
Appétit	↑	↓
Faim	↑	↓
Satiété	↓	↑
Reward-based eating	↑	↓
Réponse au stress	↑	↓
Peptides intestinaux		
Ghréline	↑	↓
GLP-1, PYY, CKK, amyline	↓	↑

CHIRURGIE DU DIABETE : LES RESULTATS

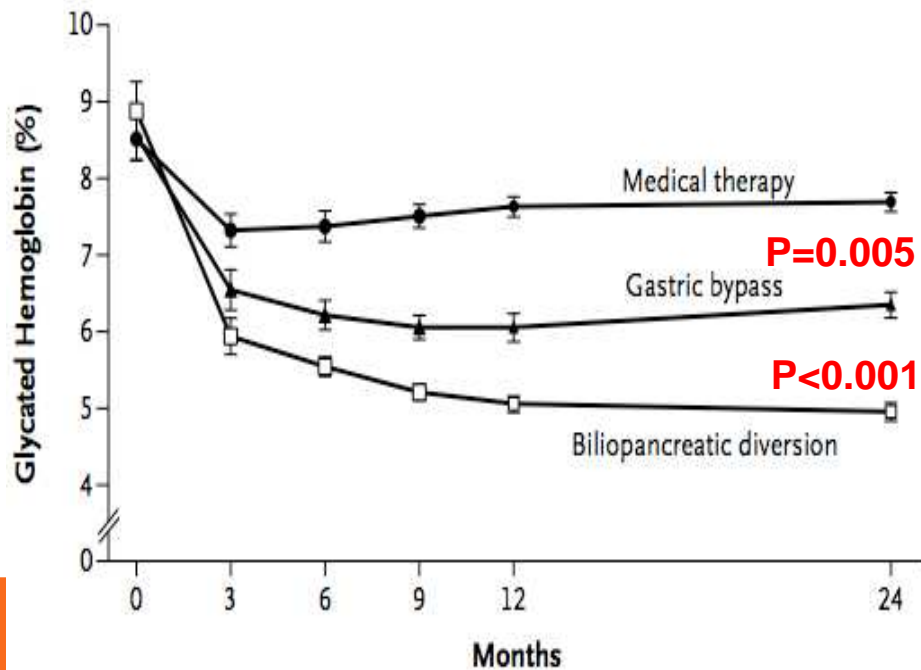
La rémission du DT2: méta - analyse

Procédure	Perte pondérale (% de l'excès de poids)	Rémission du DT2 durant au moins 2 ans (%)
Anneau	46,2	58,3
Sleeve gastrectomie	47,3	66,2
Gastric bypass	59,7	70,9
Diversion biliopancréatique	63,6	95,9

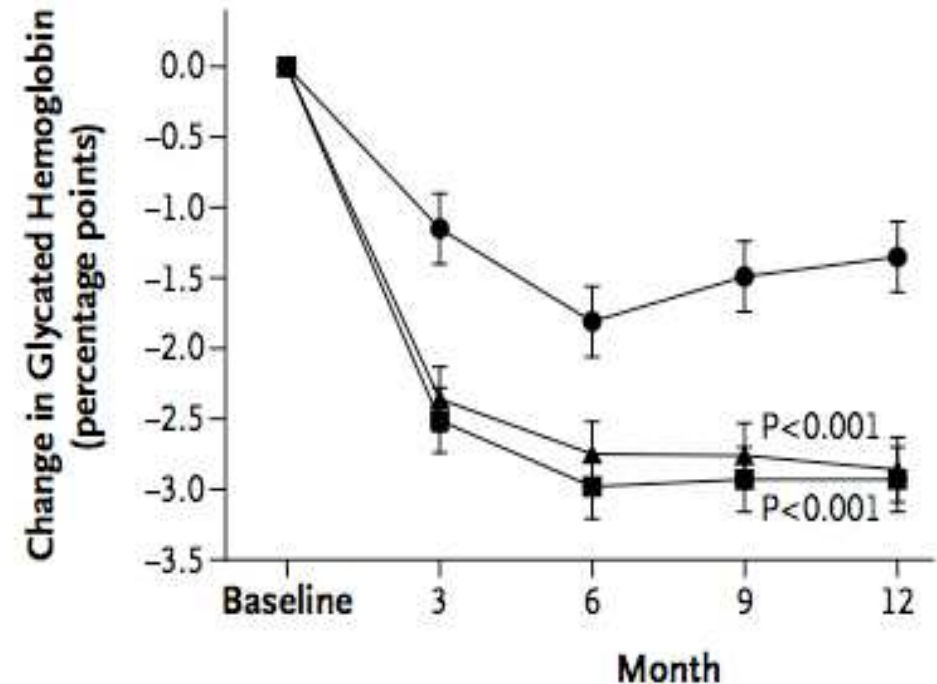
LES RESULTATS : CHIRURGIE VS TT MEDICAL

Chirurgie vs traitement médical (RC)

DBP et GBP vs TT médical

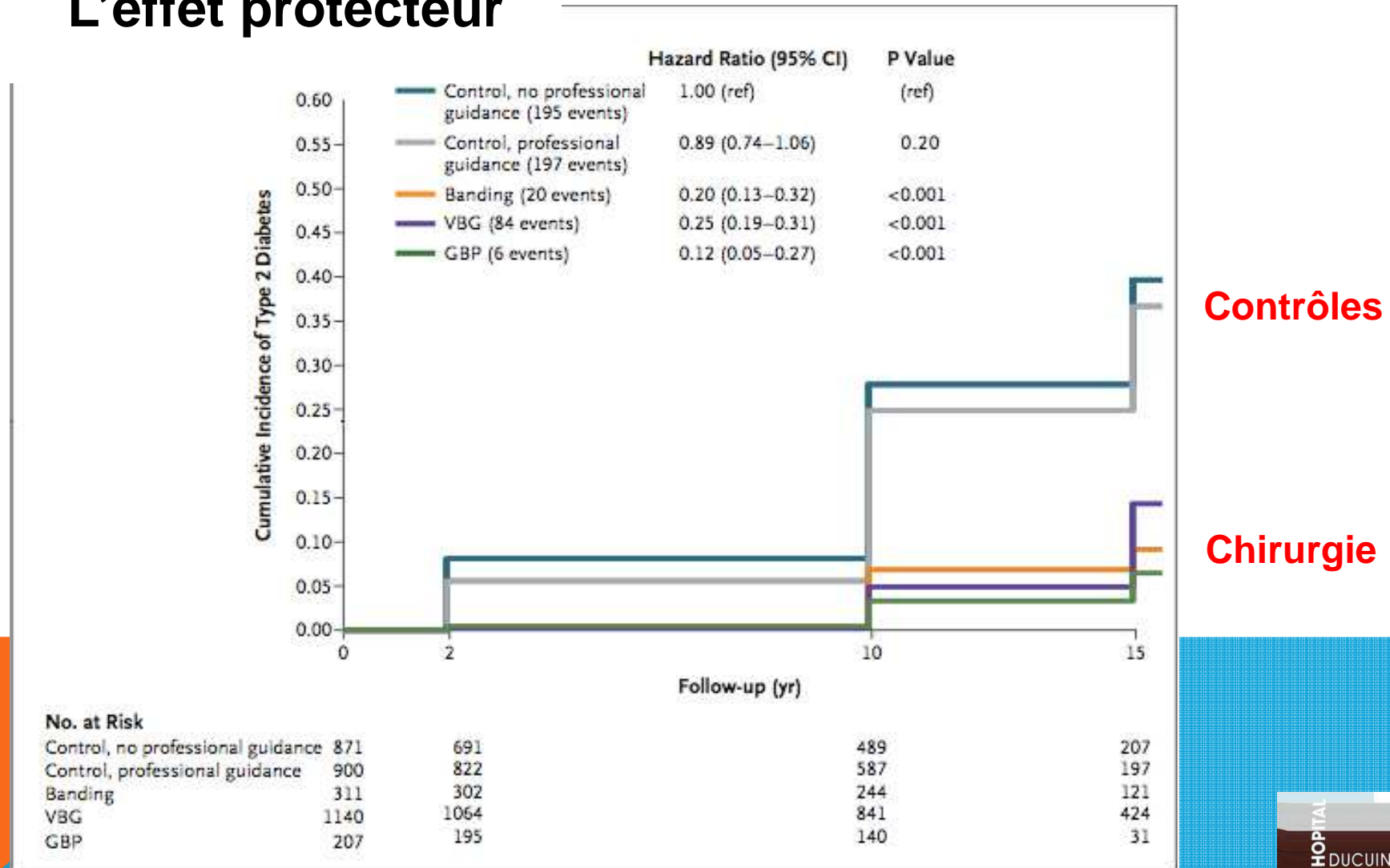


GBP et SG vs TT médical



LES RESULTATS : L'EFFET PROTECTEUR

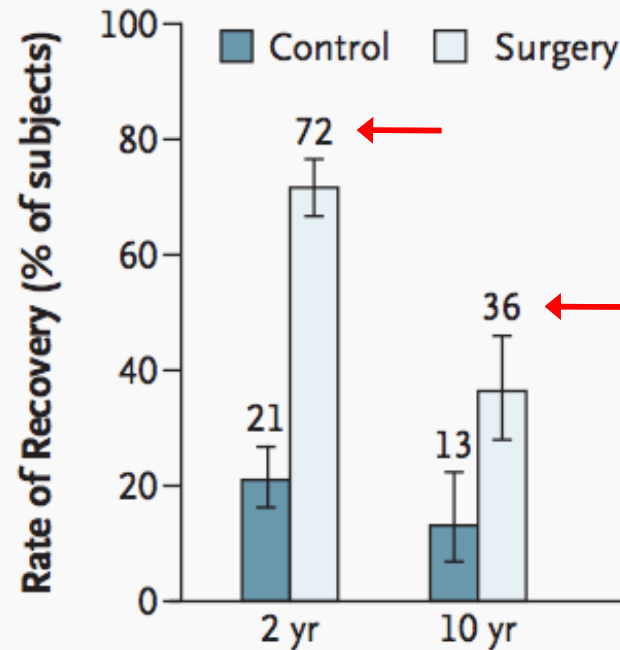
L'effet protecteur



LES RESULTATS A 10 ANS

La récidence du DT2

Anneau
GBP
GVC



~50% récidence

Diabetes

No. of subjects

Control	248	84
Surgery	342	118
Odds ratio	8.42	3.45
95% CI	5.68–12.5	1.64–7.28
P value	<0.001	0.001

LES RESULTATS : LA RECIDIVE

Les facteurs prédictifs de non rémission du diabète ou de sa récurrence

Age

Sexe masculin

BMI < 40

Durée du diabète (>10 ans)

Traitement par insuline (insuffisance des cellules beta)

Perte de poids insuffisante ou reprise de poids

Type de chirurgie: Anneau vs SG vs GBP vs BPD DS

Dysfonction des cellules beta

LES RESULTATS : LA MORTALITE

Table 2. Distribution of Deaths and Death Rates per 10,000 Person-Years, According to Study Group.*

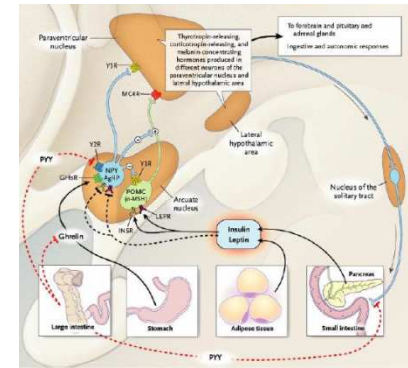
End Point	All Subjects				Matched Subjects			
	Surgery Group (N=9949)		Control Group (N=9628)		Surgery Group (N=7925)		Control Group (N=7925)	
	no.	no./10,000 person-yr	no.	no./10,000 person-yr	no.	no./10,000 person-yr	no.	no./10,000 person-yr
All causes of death	288	37.2	425	61.1	213	37.6	321	57.1
All deaths caused by disease	198	25.6	380	54.7	150	26.5	285	50.7
Cardiovascular disease	66	8.5	134	19.3	55	9.7	104	18.5
Coronary artery disease	17	2.2	46	6.6	15	2.6	33	5.9
Heart failure	2	0.3	7	1.0	2	0.4	6	1.1
Stroke	9	1.2	14	2.0	7	1.2	11	2.0
Other cardiovascular disease	38	4.9	67	9.6	31	5.5	54	9.6
Diabetes	2	0.3	24	3.5	2	0.4	19	3.4
Cancer	42	5.4	102	15.0	31	5.5	73	13.3
Other diseases	88	11.4	120	17.0	62	11.0	89	15.5
All nondisease causes	90	11.6	45	6.5	63	11.1	36	6.4
Accident unrelated to drugs	29	3.7	19	2.7	21	3.7	17	3.0
Poisoning of undetermined intent	15	1.9	4	0.6	9	1.6	4	0.7
Suicide	21	2.7	8	1.2	15	2.6	5	0.9
Other nondisease cause	25	3.2	14	2.0	18	3.2	10	1.8

CHIRURGIE BARIATRIQUE ET METABOLIQUE

	MODELE CLASSIQUE CHIRURGIE BARIATRIQUE	MODELE COURANT CHIRURGIE METABOLIQUE
Objectifs	Perte de poids	Contrôle glycémique/ métabolique, ↓ FDR CV
Critères d'indication	Centrés sur l'IMC	Diabète non contrôlé, tour de taille, insulino-résistance, NASH, paramètres métaboliques non contrôlés, ↑ risque CV
Mesure des résultats	Perte de poids	Glycémie, HbAc, TA, TG, LDL, ↓ FDR CV et perte de poids
Mécanismes d'action (supposés)	Restriction alimentaire, malabsorption	Complexes, plusieurs mécanismes neuroendocrines impliqués (signaux GI altérés vers cerveau, pancréas, foie) Neuro-intestinal « cross talk » Pancréato-intestinal « cross-talk »

CHIRURGIE ET METABOLISME ENERGETIQUE

Chirurgie capable de modifier la régulation du métabolisme énergétique



Patient mince



Patient obèse

Patient opéré

Métabolisme intermédiaire

TAKE-HOME MESSAGES

- ✓ Les obésités sont des pathologies chroniques complexes et multifactorielles
- ✓ La régulation du métabolisme énergétique est complexe, avec une composante génétique prédominante (adipostat)
- ✓ Les tentatives de perte de poids à travers les régimes sont voués systématiquement à l'échec sur le long terme (car pas d'altération du métabolisme énergétique)

TAKE-HOME MESSAGES

- ✓ La chirurgie est pour l'instant le seul traitement efficace sur le long terme car capable d'agir sur la régulation du métabolisme énergétique
- ✓ Passage d'un modèle chirurgical classique, purement bariatrique, à un nouveau modèle à prédominance métabolique
- ✓ La PEC d'une maladie chronique telle que l'obésité doit être nécessairement multidisciplinaire et doit pouvoir compter sur des ressources comparables à celles disponibles pour les autres maladies chroniques

Merci de votre attention



RDV SUR NOTRE SITE WEB:

www.obesite-toulouse.com

www.hjd.asso.fr