

Cohorte de patients obèses sévères opérés d'une chirurgie bariatrique
à l'hôpital Bichat et Louis Mourier (Groupe Hospitalo-Universitaire AP-HP Nord)

Cohorte Obésité Bichat LOUIS MOURIER (COBILOM)

CPP n° 2017/60 RCB : 2017-A02210-53 Etude clinique : NCT03538210

Investigateur coordonnateur : Séverine LEDOUX -
Service des Explorations Fonctionnelles- Hôpital Louis Mourier, Colombes
Courriel : severine.ledoux@aphp.fr

Responsables scientifiques : André BADO/ Maude Le GALL
INSERM UMR1149 UFR de Médecine Université Paris Cité
Faculté Xavier Bichat, Paris
Courriel : andre.bado@inserm.fr / maude.le-gall@inserm.fr

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
DRCD Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux

Structure chargée du suivi de la recherche :
Unité de Recherche Clinique Paris Nord Val de Seine (URC PNVS)
Réfèrent projet DRCD-URC : Caroline Quintin
Courriel : caroline.quintin@aphp.fr

Introduction

Les mécanismes qui conduisent à la survenue de l'obésité sont encore imparfaitement connus et les possibilités thérapeutiques restent pour l'instant limitées. Les observations faites dans les modèles animaux ne sont pas toujours transposables à l'homme. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en place des cohortes humaines afin de mieux comprendre comment les différents organes participent au développement de l'obésité et de ses complications. Plus particulièrement, les projets développés à partir de la cohorte COBILOM visent à caractériser de nouveaux marqueurs permettant d'identifier :

- a) les facteurs favorisant l'obésité ou la réponse aux traitements médicaux et chirurgicaux de l'obésité,
- b) les facteurs de risque de développement des pathologies associées (comorbidités) pour proposer dans un second temps des traitements ciblés.

Depuis les années 2000, une prise en charge médico-chirurgicale de l'obésité sévère s'est développée à Bichat, puis à Louis Mourier. Elle comporte un parcours clinique multidisciplinaire bien systématisé et une activité importante de chirurgie bariatrique (essentiellement bypass gastrique et sleeve gastrectomie). Cette prise en charge systématisée permet d'obtenir des données cliniques précises et d'assurer un suivi sur le long terme, et ainsi de collecter des données à la fois transversales (plusieurs données à un temps donné) et longitudinales (répétées dans la durée). Cette activité de recherche clinique au sein des hôpitaux universitaires de l'AP-HP Nord a contribué à la labellisation par l'agence régionale de santé (ARS), du Centre Intégré Nord Francilien de pris en charge de l'obésité (CINFO).

L'objectif principal de COBILOM est de systématiser le recueil et le stockage des échantillons biologiques peropératoires (sang, tissus adipeux, estomac, intestin, foie) dans la cohorte de patients souffrant d'obésité et opérés d'une chirurgie bariatrique, ou réopérés après chirurgie bariatrique (en cas d'échec pondéral ou de complication digestive), au sein des Hôpitaux Universitaires AP-HP Nord, afin de mettre à disposition de la communauté scientifique, après anonymisation, du matériel biologique, en plus des données cliniques, pour réaliser des projets de recherche permettant de produire des connaissances sur le développement de l'obésité et les mécanismes expliquant les effets de la chirurgie bariatrique (cf. lettre d'information aux patients jointe)

Projets de recherche s'appuyant sur COBILOM

Plusieurs projets ont été proposés à partir de la cohorte COBILOM, qui a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes. Ces projets ont été évalués par des scientifiques et des organismes financeurs, afin de s'assurer de leur justification et de leur faisabilité dans le respect des règles éthiques.

Certains sont déjà en cours de réalisation (voir ci-dessous) et d'autres sont encore à l'état de projets. Ils seront implémentés et détaillés sur ce site au fur et à mesure de leur mise en œuvre.

La plupart des projets concerne les liens entre l'obésité et ses complications métaboliques (comme le diabète, les maladies du foie « gras »), mais aussi l'hypertension et l'inflammation tissulaire (concernant l'estomac, l'intestin, le foie et les tissus adipeux). En effet, l'obésité est associée à une inflammation chronique généralisée de bas grade. Cette inflammation apparaît délétère pour la santé et pourrait participer au développement de certaines comorbidités, notamment métaboliques comme le diabète. Longtemps, les cellules immunitaires présentes dans les tissus adipeux étaient considérées comme étant l'origine principale de cette inflammation de bas grade. Cependant, les dernières données scientifiques laissent penser que le système immunitaire de l'intestin contribuerait également significativement à cette inflammation. Au cours de ces projets seront notamment étudiés les cellules immunitaires présentes dans les différents tissus et notamment dans la paroi intestinale, le foie et les 2 types de tissus adipeux (sous-cutané et intra-abdominal). Les différentes fonctions des cellules de l'estomac et de l'intestin dans l'obésité sévère et après chirurgie bariatrique seront également étudiées : fonction d'absorption des nutriments (glucides, lipides et protéines) ; fonction de barrière contre les pathogènes, fonction de production d'hormones sécrétées par le tube digestif régulant la glycémie ou la prise alimentaire (comme le GLP-1, une hormone sécrétée par des cellules de l'intestin qui favorise la sécrétion d'insuline par le pancréas au moment du repas et augmente la satiété). L'impact des rythmes circadiens (ou horloge biologique) sur les résultats de la chirurgie bariatrique sont également en cours d'étude.

Projets actuellement en cours

Le projet iMAT, financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et coordonné par Maude Le Gall, en collaboration avec 2 Equipes de l'Inrae (l'Institut national de la recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement) comporte 2 sous-parties :

Une première partie se focalise sur la caractérisation des cellules immunitaires de l'estomac et de l'intestin et la nature de leurs interactions avec les cellules constitutives de la paroi intestinale et les bactéries qui composent le microbiote intestinal.

Le nombre de cellules immunitaires dans l'estomac et l'intestin augmentent avec le développement de l'obésité. Le microbiote au contact des cellules intestinales est modifié dans l'obésité laissant penser que les bactéries qui le composent pourraient influencer les fonctions des cellules intestinales et également des cellules immunitaires. Les cellules immunitaires intestinales pourraient être responsables, selon les sous-types, d'une altération de la sensibilité à l'insuline des cellules intestinales, de modifications de la perméabilité de la barrière intestinale ou de la production d'hormones digestives comme le GLP-1, ou enfin pourraient être impliquée dans la régulation de l'absorption des sucres par les cellules intestinales et donc jouer sur la glycémie.

L'objectif est de caractériser en détails les différentes populations de cellules immunitaires intestinales et de déterminer comment ces cellules dialoguent avec le microbiote pour contrôler les fonctions de l'intestin (fonction d'absorption des nutriments, fonction de sécrétion d'hormones et fonction de barrière contre les pathogènes). Nous allons caractériser ce dialogue chez les sujets souffrant d'obésité (en étudiant les prélèvements d'intestin et d'estomac issus de patients opérés de chirurgie bariatrique pour la première fois) et chez les patients déjà opérés de chirurgie bariatrique (en étudiant les prélèvements d'intestin et d'estomac issus de patients réopérés). Sur les prélèvements, nous allons isoler, le microbiote, les cellules immunitaires et les cellules intestinales, puis, dans chaque population, nous allons mesurer l'expression des gènes et le contenu en protéines et en métabolites. Les caractères des différentes populations seront mis en relation avec les données cliniques des patients afin d'identifier des marqueurs de la mise en place de l'obésité ou du succès ou échec de la chirurgie.

La seconde partie concerne l'étude des cellules souches de l'estomac et de l'intestin dans l'obésité et après chirurgie bariatrique. Le tractus gastro-intestinal est constitué de cellules qui se renouvellent en permanence à partir de cellules souches. Ce renouvellement permanent, ainsi que la capacité des cellules souches à se différencier en différents types cellulaires, permettent à l'estomac et à l'intestin de s'adapter aux modifications de l'environnement (nutriments, microbiote) et de l'état du sujet (obésité, désordres métaboliques, pathologies ou chirurgie digestive...). Mieux comprendre ces adaptations pourrait permettre d'envisager des thérapeutiques pour limiter les perturbations métaboliques induites par l'obésité et le risque de dénutrition après chirurgie bariatrique. Le programme de différenciation des cellules souches peut être étudié en détails grâce au

développement d'organoïdes c'est-à-dire la reconstitution de mini-intestin en culture à partir des cellules souches isolées dans les prélèvements d'estomac ou d'intestin des patients récupéré pendant les chirurgies. L'objectif est d'élucider les mécanismes de l'adaptation des cellules gastriques et intestinales au cours de l'obésité et en réponse à la chirurgie bariatrique et de déterminer si ces mécanismes sont dépendants des signaux émanant des nutriments, du microbiote, des cellules immunitaires intestinales et/ou de la reprogrammation intrinsèque des cellules souches intestinales. Le développement d'organoïdes (mini intestin) en culture permettra de reconstituer le dialogue entre les cellules souches, le microbiote et les métabolites qu'il produit, et les cellules immunitaires et les molécules (cytokines) qu'elles sécrètent. Nous rechercherons, par une analyse non biaisée (c'est-à-dire sans a priori) des gènes différentiellement exprimés dans les groupes de sujets COBILOM (primo opérés ou réopérés avec une obésité persistante ou non) avec l'espoir de découvrir de nouvelles cibles pour enrichir la pharmacothérapie de l'obésité.

Le projet MAIT porte sur le rôle des cellules MAIT (Mucosal Invariant T cell) hépatique dans l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies métaboliques du foie (Projet porté par A. Toubal A. & Lehuen, INSERM UMR1016 / CNRS UMR8104, Institut Cochin, en collaboration avec le consortium COBILOM, INSERM UMR1149, Université de Paris Cité)

Les cellules MAIT, sont un sous-type de cellules immunitaires activées par les métabolites bactériens, qui pourraient participer à l'induction de l'insulino-résistance associée à l'obésité et au diabète. Les cellules MAIT représentent 10% des cellules immunitaires circulantes dans le sang et sont présentes dans l'intestin et le foie. Récemment, l'équipe de A. Lehuen a montré chez les patients souffrant d'obésité sévère et/ou de diabète, que ces MAIT deviennent très inflammatoires, c'est à dire qu'elles augmentent leur production de cytokines dites pro-inflammatoires, déclenchant la mort cellulaire des cellules voisines. On peut penser que les cellules MAIT en surproduisant des cytokines pro-inflammatoires pourraient être délétères dans l'obésité et le diabète de type 2. Les maladies métaboliques du foie (d'origine non alcoolique), cause la plus commune des maladies chroniques du foie, sont généralement associée à l'obésité et au diabète de type 2. La première étape est une accumulation de graisse dans le foie, suivie d'une inflammation, puis d'une destruction du tissu hépatique remplacé par un tissu fibreux et pouvant conduire à la cirrhose.

L'objectif du projet est d'élucider le lien entre l'inflammation hépatique et l'activité des cellules MAIT hépatiques (par rapport à celles présentes dans la circulation sanguine) afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour cela les cellules MAIT sont isolées à partir des échantillons de foie et de sang, prélevés au cours de la chirurgie bariatrique et sont analysées en détails (analyse du nombre, expression des gènes, caractérisation des cytokines produites).

Le projet CHRONOBAR (INSERM UMR1149, responsables Séverine Ledoux, Maude Le Gall) vise à préciser **le rôle de l'horloge biologique et notamment du chronotype de chaque individu (c'est-à-dire le fait d'être plutôt du matin ou plutôt du soir), et la durée de sommeil sur l'efficacité de la chirurgie bariatrique en terme de perte de poids et de corrections des désordres métaboliques associés à l'obésité.** Il a en effet été montré qu'une durée courte de sommeil et/ou un décalage entre l'horloge interne et les horaires de sommeil (notamment chez les travailleurs de nuit) sont des facteurs de risque du développement de l'obésité et du diabète. Il a également été montré que certains variants des gènes de l'horloge interne influence l'efficacité des régimes et de la chirurgie bariatrique. Pour répondre à cette question, une étude préliminaire est en cours afin d'apporter des premiers résultats qui permettront de justifier une demande de financement pour une étude de plus grande ampleur. Ainsi l'expression des gènes régulant l'horloge biologique dans les échantillons de foie, d'intestin et de tissu adipeux prélevés au moment de la chirurgie sera comparée aux questionnaires de sommeil remis aux patients dans le cadre du soin avant la chirurgie bariatrique.

Le projet « tissu adipeux » (INSERM UMR1149, responsable Séverine Ledoux en collaboration Anne Bouloumie, INSERM I2MC, Toulouse) **vise à déterminer si l'architecture du tissu adipeux influence les résultats de la chirurgie bariatrique.** Plusieurs travaux ont en effet montré que l'inflammation (le nombre de cellules immunitaires et leur activation) et la fibrose (c'est-à-dire la présence de travées fibreuses) du tissu adipeux pourrait influencer les résultats de la chirurgie bariatrique en terme de perte de poids et de correction de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Nos précédents travaux (Cohorte SENADIP) ont notamment montré qu'à la fois le nombre de cellules immunitaires et le nombre de cellules souches (précurseurs des adipocytes ou des fibrocytes) influençaient les résultats de la chirurgie bariatrique, avec des différences selon que ces cellules étaient issues du tissu adipeux viscéral (intra-abdominal) ou sous cutané (sous la peau). Le but du présent travail et d'étudier sur des échantillons de tissu adipeux, sous-cutanés et viscéraux, prélevés au moment de la chirurgie, si l'architecture globale et en particulier la taille des lobules (adipocytes entourés par

des travées fibreuses) du tissu adipeux, influence également les résultats de la chirurgie. Ce projet permettra de comparer le tissu adipeux de patients opérés pour la première fois et de patients ayant maigrit après chirurgie.

Quelques Publications des membres du consortium sur le sujet

1. Antonopoulos C, Rebibo L, Calabrese D, et al. Conversion of One Anastomosis Gastric Bypass to Roux-en-Y Gastric Bypass: Results of a Retrospective Multicenter Study. **Obes Surg.** 2022;32(6):1842-1848. doi: 10.1007/s11695-022-05963-8.
2. Nuzzo A, Czernichow S, Hertig A et al. Complications nutritionnelles de la chirurgie bariatrique et surveillance des patients opérés. **Rev Prat.** 2022;72(2):168-175. French.
3. Dastugue A, Le May C, Ledoux S, et al. Taste-Driven Responsiveness to Fat and Sweet Stimuli in Mouse Models of Bariatric Surgery. **Biomedicines** 2022;10(4):741.
4. Garteiser P, Castera L, Coupaye M, et al. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery candidates. **JHEP Rep.** 2021;3(6):100381. doi: 10.1016
5. Nuzzo A, Czernichow S, et al. Prevention and treatment of nutritional complications after bariatric surgery Obesity. **Lancet Gastroenterol & Hepatol** 2021, 6: 238-251
6. Ribeiro-Parenti, L., Jarry, AC., Cavin, JB. *et al.* Bariatric surgery induces a new gastric mucosa phenotype with increased functional glucagon-like peptide-1 expressing cells. **Nat Comm.** 2021;12(1):110.
7. Bernard A, Le Beyec-Le Bihan J, et al. Orosensory Perception of Fat/Sweet Stimuli and Appetite-Regulating Peptides before and after Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass in Adult Women with Obesity. **Nutrients.** 2021;13(3):878. doi: 10.3390/nu13030878.
8. Lefebvre T, Coupaye M, et al. Hepcidin and Iron Deficiency in Women One Year after Sleeve Gastrectomy: A Prospective Cohort Study. **Nutrients.** 2021;13(8):2516.
9. Soliman H, Coupaye M, et al. Do Preoperative Esophageal pH Monitoring and High-Resolution Manometry Predict Symptoms of GERD After Sleeve Gastrectomy? **Obes Surg.** 2021;31(8):3490-3497. doi: 10.1007/s11695-021-05427-5.
10. Ye Y, Abu El Haija M, Morgan DA, et al. Endocannabinoid Receptor-1 and Sympathetic Nervous System mediate the beneficial metabolic effects of gastric bypass. **Cell Reports** 2020;33(4):108270.
11. Olsson LM, Poitou C, Tremaroli V, et al. Gut microbiota of obese subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. **Gut** 2020; 69(7):1229-1238
12. Toubal A, Lehuen A. Role of MAIT cells in metabolic diseases. *Mol Immunol.* 2021;130:142-147.
13. Toubal A, Kiaf B, Beaudoin L, et al. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. **Nat Commun.** 2020;11(1):3755. doi: 10.1038/s41467-020-17307-0. PMID: 32709874;
14. Estève D, Boulet N, Belles C, et al. Lobular architecture of human adipose tissue defines the niche and fate of progenitor cells. **Nat Commun.** 2019 11;10(1):2549.