

PORC MINIATURE MODÈLE POUR L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE – STIMULATION VAGALE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

MINIATURE PIG AS A MODEL FOR TRANSLATIONAL THERAPY – VAGAL STIMULATION AND METABOLIC SYNDROME

Par Charles-Henri MALBERT⁽¹⁾

(Communication présentée le 1^{er} Février 2018,
Manuscrit accepté le 11 Février 2019)

RÉSUMÉ

L'innovation thérapeutique dans la lutte contre l'obésité morbide chez l'homme se heurte aux limites du modèle rongeur et justifie l'utilisation du porc miniature rendu obèse par une alimentation pléthorique. Ce dernier ne développe aucune des comorbidités décrites chez l'homme : diabète, troubles cardiovasculaires et syndrome métabolique, mais il présente toutes les altérations nerveuses centrale et périphérique identifiées chez le patient. C'est pourquoi, il représente un modèle particulièrement pertinent pour évaluer les conséquences de la stimulation vagale chronique visant à rétablir le trafic nerveux entre le tube digestif et le cerveau. Cette pratique réduit durablement, chez le porc, l'ingestion et accroît le métabolisme intermédiaire conduisant à une réduction de la prise de poids. Elle rétablit la sensibilité à l'insuline au niveau de l'organisme entier et des organes clés de l'homéostasie glucidique. Ces effets résultent d'une modulation directe et indirecte des réseaux limbiques via la normalisation du trafic dopaminergique mésolimbique.

Mots-clés : Porc miniature, obésité morbide, imagerie fonctionnelle cérébrale, TEP (tomographie d'émission positronique), TEMP (tomographie d'émission monophotonique), sensibilité à l'insuline.

ABSTRACT

Therapeutic innovation against morbid obesity requires alternate animal models such as the diet induced obese miniature pig. While it does not develop the panel of diseases associated with obesity such as diabetes, atherosclerosis and metabolic syndrome, central and peripheral nervous signals are altered similar to humans. These peculiarities make the porcine model of significant interest to study the consequences of chronic vagal stimulation (VNS) on the recovery of the nervous traffic between the gut and the brain. VNS reduced food intake and increased resting energy expenditure resulting in a reduction of weight gain. Insulin sensitivity was recovered as a consequence of improved glucose uptake of key organs for glucose homeostasis. These effects were the consequence of a direct and indirect modulation of limbic networks via a further improvement of mesolimbic dopamine trafficking.

Key-words : miniature pig, morbid obesity, functional brain imaging, PET, SPECT, insulin sensitivity.

Les avancées récentes de la Médecine translationnelle ont mis en évidence l'absolue nécessité de disposer de modèles animaux distincts et complémentaires des modèles rongeurs de laboratoire pour assurer un continuum efficace depuis la recherche fondamentale vers l'application clinique. En effet, bien qu'ils disposent de nombreux avantages notamment liés à

la brièveté de l'intervalle entre générations, les modèles murins, indépendamment de leurs tailles, présentent suffisamment de particularités physiopathologiques distinctes de l'homme pour n'être pas utilisés exclusivement. Les animaux d'élevage peuvent constituer une alternative crédible à l'utilisation des animaux de compagnie d'une part et aux primates non-humains d'autre part.

(1) Directeur de l'unité Aniscan INRA, 16 le Clos, 35590 Saint-Gilles
Courriel : charles-henri.malbert@inra.fr

C'est plus particulièrement le cas du porc puisqu'il partage avec l'homme sa condition d'espèce omnivore et qu'il possède une taille permettant un abord chirurgical proche de celui pratiqué chez le patient. De plus, la taille des organes comme la présence de circonvolutions étendues au niveau cérébral se prêtent à l'utilisation de méthodes d'imagerie utilisées en clinique humaine (Sauleau *et al.*, 2009). Pour autant, même si le porc « de ferme » peut être utilisé, il reste difficile de manipulation puisqu'adulte, il pèse plus d'une centaine de kilogrammes voire le double lorsqu'il est obèse. C'est donc naturellement que la communauté scientifique s'est orientée vers des porcs miniatures permettant de réaliser des expérimentations chez des animaux adultes qui peuvent devenir massivement obèses, sans dépasser la barre des 100 kilogrammes. Nous présenterons dans une première partie les particularités physiopathologiques du modèle porcin et plus particulièrement des races miniatures dans le cadre des recherches sur l'obésité, actuellement première cause de morbidité chez l'homme. Dans un second temps, nous détaillerons l'utilisation du modèle pour la mise au point d'une solution alternative à la chirurgie bariatrique visant à réaliser une neuro stimulation chronique des troncs ganglionnaires abdominaux.

LE PORC MINIATURE – MODÈLE D'OBÉSITÉ

Mise en place de l'obésité.

Le syndrome métabolique se définit chez l'homme par l'existence au minimum d'un des trois éléments suivants : obésité centrale ou abdominale, augmentation de la concentration en triglycérides plasmatiques, faible concentration en lipoprotéines de haute densité, hypertension et élévation de la glycémie à jeun (Parikh and Mohan, 2012). L'ingestion de régimes alimentaires mimant un régime obésogène chez l'homme et possédant en commun une concentration calorique élevée associée ou non avec une proportion importante de fructose, additionné avec environ 2% de cholestérol a été mise en œuvre pour tenter d'induire un syndrome métabolique chez le porc (Zhang and Lerman, 2016). En dépit des allégations de certains auteurs, aucun régime alimentaire à ce jour n'a été capable chez le porc ou le mini-porc d'induire un syndrome métabolique objectivé par les mêmes critères que chez l'homme. Le modèle le plus proche de la condition humaine a été décrit par Ma et al (Ma *et al.*, 2016) chez le porc en croissance sans pour autant avoir été reproduit par d'autres équipes tant chez l'animal en croissance que chez le mini-porc adulte (Ochoa *et al.*, 2016), (Al-Mashhadi *et al.*, 2018).

Phénotype et conséquences métaboliques

Avec les limites soulevées dans le paragraphe précédent, le porc miniature se prête volontiers à la création d'un phénotype d'animal obèse. Ainsi, chez le porc miniature adulte de race Yucatan, l'ingestion d'un régime riche en glucides facilement absorbables et en graisses (4 024 kcal par kilogramme d'aliment contre 2 275 kcal par kilogramme d'aliment classique pour cet animal, (Ritskes-Hoitinga and Bollen, 1997)) et fourni en excès (288

kcal/kg de poids métabolique soit 150 % de la ration nécessaire pour stabiliser le poids, (Malbert *et al.*, 2017c)) conduit en 12 semaines à doubler le poids vif de l'animal. L'accroissement pondéral est principalement le fait d'une augmentation de la masse grasse qui est accrue d'environ 70%. L'analyse de la répartition des graisses au moyen de la tomographie X au niveau de T13 et de S2 (Val-Laillet *et al.*, 2010b) permet de montrer que l'accroissement de l'adiposité procède tout autant d'une augmentation du volume de la graisse sous cutanée que de celle présente au niveau abdominal (péri-rénale et mésentérique) (Malbert *et al.*, 2017c). Cette dernière est particulièrement importante dans le cadre d'un modèle animal de l'obésité humaine sachant que la quantité de graisse abdominale est un facteur de risque reconnu pour les pathologies cardiaques intercurrentes (Yang *et al.*, 2008). Pour autant, à la différence d'autres espèces modèles (Samuel, 2011), l'adjonction de fructose à la ration obésogène ne conduit pas à une stéatose hépatique. En effet, ni le volume du foie, ni sa composition en graisse mesurée par l'atténuation des rayons X ne sont altérés par un régime contenant 20% de fructose (Ochoa *et al.*, 2016). Un phénomène identique a été également noté avec une absence de modification histologique chez le porc miniature de race Ossabaw (Lee *et al.*, 2009). Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'explication plausible permettant de comprendre cette résistance à la stéatose hépatique chez le porc. Ceci est d'autant plus surprenant que cette dernière semble se développer après l'ingestion d'un régime riche en cholestérol et cholate (Lee *et al.*, 2009). L'étude détaillée du comportement alimentaire journalier montre des variations notables selon le statut pondéral des porcs miniatures adultes. Ainsi, lorsque les animaux sont contraints vis à vis de la quantité d'aliment disponible, les animaux normaux-pondéraux ingèrent leur ration en un seul repas dont le début est concomitant de la distribution alimentaire. A l'inverse, toujours dans des conditions d'alimentation restreinte, les animaux obèses fractionnent leur repas en quatre ou cinq prises alimentaires journalières de volume à peu près égal (Boubaker *et al.*, 2012). Le fractionnement des repas est également la règle chez les animaux obèses sans restriction alimentaire. Cependant, dans ces conditions, les animaux vont alterner également des épisodes d'hyperphagie et de diète volontaire. Cette alternance est particulièrement le fait des porcs miniatures de race Gottingen (Val-Laillet *et al.*, 2010c) chez qui cette alternance d'hyperphagie suivie de diète conduit malgré tout à l'ingestion d'une quantité d'aliment bien supérieure aux besoins d'entretien. Alors qu'il semble difficile de penser que l'animal soit dysmorphophobe, pour autant, le comportement ainsi développé se rapproche de celui des patients boulimiques avec des comportements compensatoires pour prévenir la prise de poids (Val-Laillet *et al.*, 2015). Ce profil alimentaire singulier est probablement à l'origine, chez le porc, d'un profil bactérien digestif particulier propre au porc obèse et ressemblant à celui observé chez la souris diabétique de type II (Pedersen *et al.*, 2013). Une des particularités les plus surprenantes du porc obèse, toutes races confondues, réside dans sa capacité à ne pas développer de diabète alors que la sensibilité à l'insuline est quasi inexistante (Bahri *et al.*, 2018). En effet, alors que la sensibilité

à l'insuline du corps total est inférieure à $3 \text{ dL/kg.min}/\mu\text{U}/\text{mL} \times 10^{-3}$, la glycémie plasmatique à jeun reste inférieure à 7 mmol/L i.e. la limite absolue pour déclarer un diabète chez l'homme. Comme les symptômes cardinaux sont eux-mêmes absents (pas de polyurie et de polydipsie), il n'est pas possible de penser que le seuil glycémique utilisé chez l'homme soit inadapté au porc. Au total, en dépit d'une résistance à l'insuline et d'une hyperglycémie modérée à jeun, le porc se comporte comme un pré-diabétique qui ne devient jamais diabétique (Koopmans *et al.*, 2006). La bascule vers la condition pathologique nécessite probablement une ablation partielle des cellules bêta pancréatiques mais à ce jour une séquence expérimentale faisant se succéder : obésité morbide puis injection de streptozotocine n'a jamais été réalisée chez le porc (Koopmans and Schuurman, 2015). Sachant que la résistance à l'insuline est primitive dans le diabète de type II chez l'homme, la validation d'un tel modèle devient importante dans le contexte d'une médecine translationnelle. Cette particularité explique également l'inadéquation du modèle pour mimer la situation prévalant dans le cas de l'athérosclérose humaine (Al-Mashhadi *et al.*, 2018).

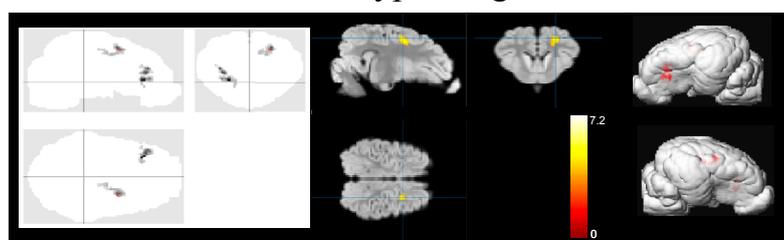
Altérations centrales

La conception classique du contrôle central du comportement alimentaire met en jeu l'interpénétration de deux réseaux centraux ; l'un homéostatique centré sur l'hypothalamus et l'autre associé à la notion de récompense porté par le striatum. Cependant, le concept de structures cognitives mésolimbiques vient se substituer à la vision plus limitée de réseau de la récompense. Ainsi, chez l'homme à jeun, l'indice de masse corporelle est proportion-

nel à l'inhibition de l'activité des régions frontales quantifiée au travers de la microvascularisation centrale (Volkow *et al.*, 2009). De même, la captation du glucose par les régions préfrontales est réduite chez les patients obèses (Wang *et al.*, 2014). Nous avons mis en évidence un phénomène identique chez le porc miniature rendu obèse. Ceci démontre que l'inhibition de l'activité préfrontale est induite par la prise de poids et que cette dernière n'est pas préexistante au développement de l'obésité (Val-Laillet *et al.*, 2011). A *contrario*, l'absence d'autres structures possédant une activité altérée chez l'animal obèse montre que le réseau de la récompense n'est pas, tout au moins chez le porc, impliqué ni dans la genèse, ni dans l'intensité de l'obésité. La convergence des résultats obtenus chez l'animal et le patient montre tout l'intérêt de disposer d'un modèle animal susceptible d'études longitudinales allant du statut normopondéral à celui d'obèse, afin de distinguer la part d'acquis et de préexistant chez le patient atteint de la même pathologie. Pour autant, les études citées plus haut mettent en jeu des stratégies d'analyse semi-quantitative dans des conditions de Jeûne alors que des données concordantes laissent à penser que le cerveau était sensible à la concentration circulante d'insuline et plus particulièrement aux excursions insulino-glycémiques post-prandiales (Ruud *et al.*, 2017). Néanmoins jusqu'à très récemment les données de la littérature étaient discordantes chez l'homme et inexistantes chez l'animal. Anthony *et al.* rapportent une réduction de l'amplitude de la consommation cérébrale du glucose provoquée par l'insuline chez l'obèse (Anthony *et al.*, 2006). A l'inverse, le groupe du Turku Pet center montre que l'insuline stimule cette même consommation de glucose toujours chez le sujet obèse (Tuulari *et al.*,

2013). Sachant que la seule différence significative dans les deux études provient des sujets eux-mêmes, il est probable que la relation entre stimulation insulinique et consommation cérébrale de glucose ne soit pas univoque. C'est pourquoi, l'utilisation d'un modèle animal dont la taille est adaptée à l'utilisation des mêmes méthodes d'investigation que celles utilisées chez l'homme, la tomographie d'émission positronique dynamique, est essentielle. Ainsi, avons-nous pu montrer que l'insuline administrée à des concentrations identiques à celles observées au cours d'une excursion post-prandiale provoque un accroissement de la consommation de glucose chez l'animal obèse (Bahri *et al.*, 2018). À l'inverse, elle est sans effet chez l'animal normopondéral. De plus, l'augmentation de la consommation de glucose est la conséquence d'un accroissement du flux de glucose du sang périphérique vers le tissu nerveux alors que la phosphorylation reste inchangée. Enfin, cet accroissement n'est pas limité à une région spécifique du cerveau mais, au contraire, elle est observée pour l'ensemble de l'encéphale. Par contre, elle se traduit en termes fonctionnels sous la forme d'une connectivité centrale accrue plus particulièrement vis à vis des structures impliquées dans les activités mémorielles (Figure 1).

Phénotype maigre



Phénotype obèse

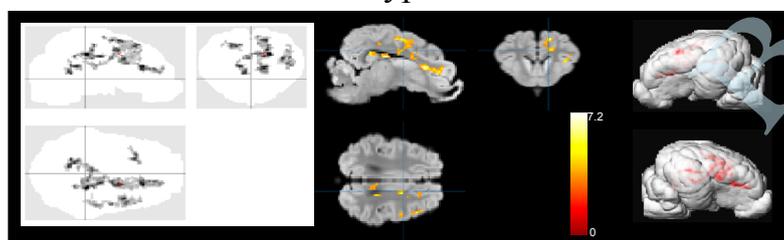


Figure 1 : Effet de l'insuline administrée à une dose mimant les concentrations post-prandiales sur le métabolisme cérébral quantifié par tomographie d'émission positronique après l'injection de ^{18}F Fluorodeoxyglucose. Les contrastes statistiques (en nuances de couleur - T) sont appliqués sur l'atlas tridimensionnel du cerveau du porc publié par notre laboratoire (Saikali *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, 2010). A gauche, les mêmes contrastes sur la représentation en projection d'intensité maximale. La cartographie statistique est seuillée pour une valeur de $p = 0.0001$, corrigée des d'erreurs (FDR, False detection rate) et pour des clusters de 100 pixels chacun.

Altération du message vagal au cours de l'obésité

Comme les modifications centrales observées chez le porc comme chez le patient obèse ne sont pas préexistantes, elles ne peuvent expliquer le développement de l'obésité. Il faut donc en conclure que l'élément causal se situe à la périphérie du cerveau et probablement en relation étroite avec celui-ci. Les afférences hépato-digestives vagales constituent à ce titre un candidat de choix. En effet, le signal vagal qui encode tout à la fois les conditions mécaniques et hormonales existantes au niveau de la paroi du duodénum est réduit chez le porc obèse (Boubaker *et al.*, 2012; Bigny *et al.*, 2005). Cette quasi « anesthésie » des structures de codage de l'information a été démontrée également par la suite chez le rongeur (de Lartigue, 2016) puis chez l'homme (Nguyen *et al.*, 2018). Elle est complétée par une perte de plasticité des afférences vagales. De plus, chez la souris, lorsqu'une telle suppression des informations encodées par le vague est produite, elle conduit à un accroissement de l'ingestion et à une augmentation du poids corporel (de Lartigue & Xu, 2018).

STIMULATION VAGALE CHRONIQUE ABDOMINALE

L'existence d'une réduction de la sensibilité des afférences vagales d'une part et d'une modification du métabolisme du glucose du cerveau d'autre part suggérait que l'on disposait de cibles thérapeutiques permettant de rétablir l'homéostasie pondérale. Ceci pouvait passer par une restauration du flux d'information de la périphérie vers le cerveau sous réserve que ce dernier soit à même de les interpréter correctement. Sur cette hypothèse et comme la stimulation vagale était déjà utilisée pour traiter l'épilepsie pharmacorésistante, nous avons évalué la possibilité de développer un traitement de l'obésité morbide chez l'homme par stimulation vagale chronique. L'objectif affiché est de se substituer aux informations afférentes manquantes chez le patient obèse au moyen d'une stimulation électrique directe des neurones vagaux. En effet, en dépit de ses succès, la seule méthode efficace de réduction pondérale actuellement à disposition (Acosta *et al.*, 2014) la chirurgie bariatrique (Roux en Y, sleeve gastrectomie) reste lourde, avec une morbidité importante et surtout irréversible (Andrés *et al.*, 2007).

Paradigme de stimulation

La stimulation vagale chronique utilisée pour le traitement de l'épilepsie et plus récemment de la dépression met en œuvre une paire d'électrodes de stimulation enserrant le vague cervical gauche et relié à un générateur de courant placé dans une poche sous-cutanée. L'objectif de ce dispositif est de délivrer un train d'impulsions monopolaires d'environ 2 mA toutes les 5 minutes. La position du nerf récurrent laryngé d'une part et la présence de neurones cardio-modératrices d'autre part conduisent à ne réaliser qu'une stimulation unilatérale et de faible intensité (Pardo *et al.*, 2008). Ainsi, la stimulation ne provoque-t-elle pas ou peu de bradycardie et n'entraîne pas de gêne au niveau du

carrefour oropharyngé. Cependant, le revers de cette stratégie est que les neurones de petit diamètre ne sont pas ou peu stimulés (Guiraud *et al.*, 2016) alors qu'ils constituent la quasi-totalité des neurones afférents digestifs qui sont justement inhibés chez l'obèse. De plus, comme la stimulation reste unilatérale, des phénomènes compensatoires liés au vague controlatéral sont susceptibles de prendre place (Koren and Holmes, 2006). Pour autant, la chirurgie nécessaire pour mettre en place les électrodes est relativement simple du fait d'un abord chirurgical du vagal aisé au niveau cervical. Nos premières tentatives de stimulation des branches abdominales du nerf vague nous ont permis de constater (Biraben *et al.*, 2008), comme d'autres auteurs (Sobocki *et al.*, 2006), que la stimulation vagale devait être bilatérale pour réduire efficacement le poids vif chez le porc. Bien qu'il soit possible de placer sur les troncs vagues dorsaux et ventraux deux manchettes porteuses chacune d'une paire d'électrodes en utilisant un abord transthoracique (Val-Laillet *et al.*, 2010a), une telle voie chirurgicale n'était pas réaliste chez l'homme. Nous avons donc développé une stratégie chirurgicale visant à implanter les manchettes par coelioscopie, une solution d'autant plus nécessaire que l'animal était obèse. Surtout depuis la création des scalpels à ultrasons compatibles avec une utilisation coelioscopique, il devient possible de réaliser une réelle microdissection des troncs vagues par coelioscopie et à positionner une manchette de longueur significative sur les nerfs. En effet, si l'on désire une stimulation des neurones de petit diamètre, la modélisation des flux ioniques montre qu'une distance minimale de 20 mm environ est requise entre les deux pôles des électrodes. L'obtention d'une telle distance inter-électrodes ne peut s'envisager qu'après une dissection importante des troncs vagues des structures sous-jacentes. Nous avons maintenant réalisé plus d'une centaine de chirurgie de cette nature sur des porcs miniatures obèses. A ce jour, aucun animal n'a souffert de complications per ou post-opératoires même si, chez certains, la congruence entre la manchette et le nerf reste à améliorer. Une fois l'écueil de la mise en place des électrodes surmonté, nous devons être capables de recruter des neurones A δ et C i.e. des neurones de petit diamètre décrites comme extrêmement difficile à recruter et nécessitant en condition d'expérimentation aiguë des voltages de stimulation de 30 volts et plus (Mei *et al.*, 1980). Ramenée à l'impédance du couple nerf/plots d'électrodes, l'intensité du courant requise avoisine alors 20 mA ; une valeur inacceptable pour un stimulateur implantable. En utilisant un montage original consistant en l'enregistrement monocellulaire au niveau du vague cervical tout en stimulant le vague dans sa totalité au niveau abdominal, plusieurs familles de formes, d'amplitude et de délai ont été testées afin d'optimiser les paramètres de stimulation. Au final, la succession à haute fréquence de pulses non stimulants était, sous certaines conditions, capable de provoquer le recrutement des neurones A δ et C sans qu'il ne soit nécessaire de manipuler des tensions excessives potentiellement dangereuses pour le patient (Malbert *et al.*, 2017b). Cette forme de courbe de stimulation ne pouvait être modélisée par la loi de Hodgkin, Huxley et Katz et ceci permet d'expliquer, sans doute, pourquoi une telle forme d'onde n'ait jamais été testée. Indépendamment de la forme d'onde, il

nous est apparu rapidement que l'élément limitant résidait dans la multiplicité des paramètres susceptibles d'être utilisés : durée du train d'onde, fréquence, durée de non stimulation, intensité du courant. Cependant, à la différence d'un pacemaker vis à vis duquel il est possible d'objectiver rapidement les conséquences thérapeutiques d'une modification des constantes de stimulation, la situation présente un pas de temps bien plus important dans le cadre du contrôle de l'obésité. Ainsi, était-il nécessaire d'identifier un paramètre susceptible d'être quantifié rapidement et prédictif de l'impact pondéral. L'imagerie cérébrale du métabolisme du glucose s'est avérée pertinente vis à vis de cet objectif (Val-Laillet *et al.*, 2015). En effet, elle est susceptible d'identifier une modification du métabolisme cérébral bien avant une quelconque modification du comportement alimentaire ou a fortiori du poids corporel (Malbert *et al.*, 2017b). Dès huit jours après le début du traitement des activations de la région postérolatérale de la moelle et du cortex parabrachial et du cortex préfrontal sont constatées, alors que la quantité d'aliment ingérée reste identique (Malbert *et al.*, 2017b) (**Figure 2**).

Conséquences physiopathologiques

Que ce soit chez le porc en croissance ou chez le mini-porc adulte, la stimulation vagale bilatérale pratiquée au niveau des troncs vagues abdominaux provoque une réduction de l'ingestion après quelques semaines. Celle-ci se traduit par une réduction du gain pondéral mais jamais par une réduction du poids stricto sensu. Pour autant, le différentiel entre les groupes stimulés ou non est de l'ordre 38 g par jour i.e. environ 10% du poids corporel (Malbert *et al.*, 2017a). Il est du même ordre de grandeur que celui obtenu chez l'animal ou chez l'homme avec une pharmacothérapie de l'obésité (3 à 9% du poids corporel, (Gadde *et al.*, 2018)). De même, la perte en énergie issue de la réduction du niveau d'ingestion est environ égale à 220 kcal par jour, une valeur similaire à celle observée chez le patient recevant un antagoniste GLP-1 (Mehta *et al.*, 2017). Cependant, le bilan énergétique des animaux stimulés est encore plus réduit que ne le suggère la simple réduction alimentaire. En effet, la

consommation d'énergie au repos mesurée par calorimétrie indirecte est accrue, passant de 1305 à 2120 kcal par jour chez les animaux témoins versus stimulés (Malbert *et al.*, 2017a). Outre une réduction de la quantité ingérée, lorsque les animaux sont soumis à un paradigme de choix alimentaire, les animaux stimulés ingèrent préférentiellement un régime équilibré au détriment d'un régime riche en sucres facilement absorbables (Val-Laillet *et al.*, 2010a). Enfin, l'analyse tomographique de la répartition des masses graisseuses montre que la réduction pondérale s'accompagne exclusivement d'une réduction de la quantité de graisse viscérale sans toucher le volume de graisse sous cutanée. Une des comorbidités les plus invalidantes de l'obésité reste le développement d'un diabète de type II. Il succède à un état de moindre sensibilité à l'insuline qui fait le lit du diabète. A ce titre, le rétablissement et/ou le maintien de la sensibilité à l'insuline constitue un pré-requis à la prévention du diabète. En évaluant la sensibilité à l'insuline au moyen d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique chez les animaux stimulés, nous avons montré que ceux-ci recouvrent une sensibilité à l'insuline identique à celle d'un groupe témoin nourri avec un régime équilibré (Malbert *et al.*, 2017c). Le retour durable de la sensibilité à l'insuline au niveau de l'organisme entier se réalise en dépit d'une perte de poids somme toute modeste par rapport au groupe obèse non stimulé. En effet, alors que la restauration de la sensibilité à l'insuline est quasi totale en dépit d'un régime alimentaire obésogène, la réduction du poids corporel n'est que de 25% environ (Malbert, 2018). L'effet bénéfique de la stimulation vagale sur la sensibilité à l'insuline et donc sur la prévention du diabète de type II est d'abord la conséquence d'un retour à la normale du transport du glucose au niveau du muscle strié squelettique. Cependant, une normalisation du métabolisme du glucose hépatique et cérébral est également impliquée dans ce phénomène.

Neuroplasticité centrale

En condition d'insulinémie basale, la stimulation vagale au niveau de l'abdomen modifie préférentiellement le métabolisme

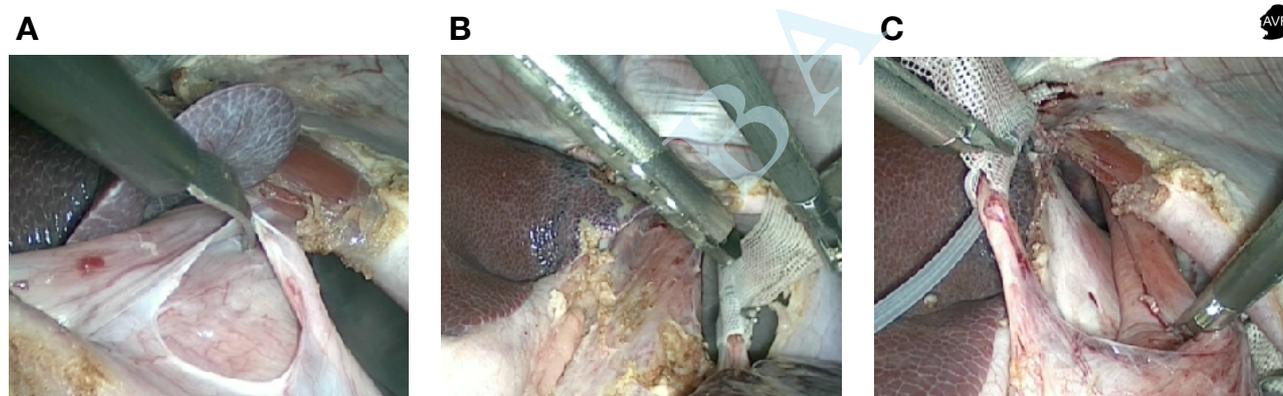


Figure 2 : Vues coelioscopiques des étapes chirurgicales qui conduisent à la mise en place de la manchette d'électrodes de stimulation sur les troncs vagues dorsaux et ventraux au niveau de l'abdomen. A : dissection du fascia permettant d'accéder à la loge œsophagienne visible au centre de l'image. B : Mise en place des systèmes de fixation de la manchette une fois celle-ci posée autour du vague ventral. C. : Mise en place de la manchette sur le vague dorsal. On aperçoit la seconde manchette déjà en position sur le vague ventral. Chaque manchette comporte deux électrodes séparées de 2 cm.

des structures limbiques (gyrus post central, amygdale et cortex insulaire) ainsi que le montre l'accroissement de la captation du 18FDG mesuré par tomographie d'émission positronique (Bahri *et al.*, 2018). L'accroissement localisé de la captation du glucose est également associé à une augmentation de la connectivité métabolique entre l'hippocampe, l'amygdale et le thalamus antérieur, un phénomène proche de celui déjà observé chez l'homme lors de la stimulation chronique du seul nerf vague cervical gauche (Cao *et al.*, 2017). L'origine biochimique de l'accroissement de la neuroplasticité centrale induite par la stimulation vagale provient vraisemblablement d'une modification du trafic dopaminergique. En effet, l'imagerie par tomographie d'émission monophotonique de la captation d'un analogue iodé du transporteur dopamine (DAT), montre une diminution du potentiel de fixation du DAT dans plusieurs structures mésolimbiques chez le porc miniature stimulé (Malbert *et al.*, 2017a). Il est probable que la réduction du DAT reflète une augmentation de la concentration en dopamine chez les animaux stimulés puisqu'il existe une relation inverse entre la concentration en dopamine et en son transporteur (van Galen *et al.*, 2017). En situation d'insulinémie postprandiale, mimée par un clamp euglycémique hyperinsulinémique, la stimulation vagale se comporte différemment vis à vis du métabolisme cérébral. Ainsi, ce

dernier augmente-il uniquement au niveau des cortex consulaires et préfrontaux. Par contre, ces structures ont toutes accès au système limbique via le complexe amygdale-hippocampe-cortex enthorinal. Il s'agit précisément de l'élément impacté chez les patients atteints d'insuline-résistance (Ryan *et al.*, 2012). Au final, il est donc probable que la stimulation vagale agisse préférentiellement au travers de la connectivité limbique soit de façon directe à jeun soit indirectement en situation postprandiale (**Figure 3**).

CONCLUSIONS

La chirurgie bariatrique vise principalement à réduire les risques de survenue de pathologies bien plus invalidantes que le seul dépôt de gras i.e. les complications métaboliques et/ou cardiovasculaires associées à l'obésité sévère. A ce titre, la stimulation vagale pratiquée au niveau des troncs vagues abdominaux, du fait de son efficacité pour restaurer une sensibilité à l'insuline compromise, est susceptible d'entrer dans l'*armamentarium* de lutte contre l'obésité morbide. Elle est capable d'être aussi efficace que les traitements pharmacologiques modernes visant à réduire le poids mais, tout au moins en termes pondéraux, elle ne saurait se comparer aux interventions invasives non réversibles qui font actuellement le succès indéniable de la chirurgie bariatrique.

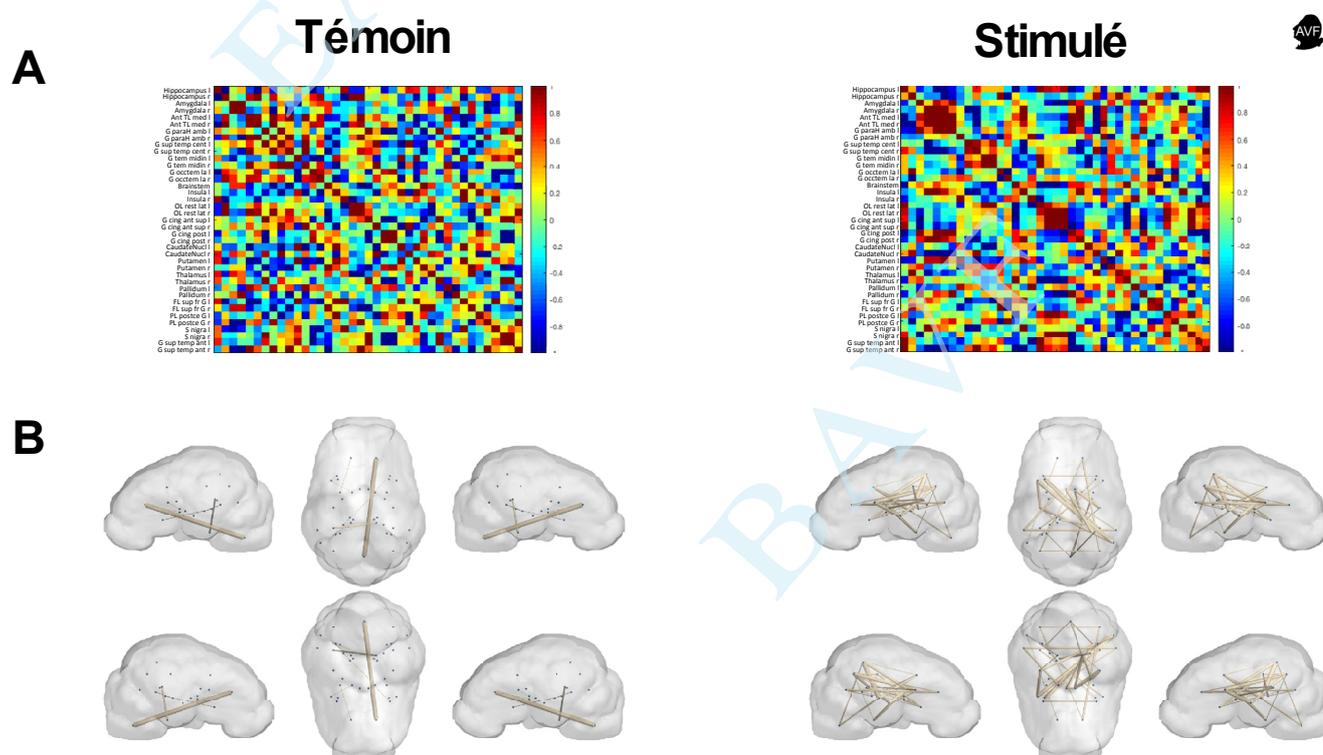


Figure 3 : Accroissement de la connectivité métabolique chez les animaux recevant une stimulation vagale chronique au niveau des troncs vagues abdominaux depuis 12 semaines. A : Carte d'intensité non-seuillée montrant l'importance des corrélations entre les structures centrales et obtenue à partir des images de captation dynamique du 18Fluorodeoxyglucose. Les données correspondent à une analyse en composante principale pixel à pixel entre les animaux. B : Rendu surfacique des données de corrélations après seuillage pour $P < 0.001$. Notez l'accroissement de la connectivité au niveau des structures limbiques chez les animaux stimulés. Voir le tableau 1 pour la correspondance des abréviations.

Abréviation	Nom complet
Hippocampus l	Hippocampus (left)
Hippocampus r	Hippocampus (right)
Amygdala l	Amygdala (left)
Amygdala r	Amygdala (right)
Ant TL med l	Anterior temporal lobe, medial part (left)
Ant TL med r	Anterior temporal lobe, medial part (right)
G paraH amb l	Parahippocampal and ambient gyri (left)
G paraH amb r	Parahippocampal and ambient gyri (right)
G sup temp cent l	Superior temporal gyrus, central part (left)
G sup temp cent r	Superior temporal gyrus, central part (right)
G tem midin l	Middle and inferior temporal gyrus (left)
G tem midin r	Middle and inferior temporal gyrus (right)
G occtem la l	Fusiform (lateral occipitotemporal) gyrus (left)
G occtem la r	Fusiform (lateral occipitotemporal) gyrus (right)
Brainstem	Brainstem
Insula l	Insula (left)
Insula r	Insula (right)
OL rest lat l	Lateral remainder of occipital lobe (left)
OL rest lat r	Lateral remainder of occipital lobe (right)
G cing ant sup l	Cingulate gyrus, anterior part (left)
G cing ant sup r	Cingulate gyrus, anterior part (right)
G cing post l	Gyrus cinguli, posterior part (left)
G cing post r	Gyrus cinguli, posterior part (right)
CaudateNucl l	Caudate nucleus (left)
CaudateNucl r	Caudate nucleus (right)
Putamen l	Putamen (left)
Putamen r	Putamen (right)
Thalamus l	Thalamus (left)
Thalamus r	Thalamus (right)
Pallidum l	Pallidum (left)
Pallidum r	Pallidum (right)
FL sup fr G l	Superior frontal gyrus (left)
FL sup fr G r	Superior frontal gyrus (right)
PL postce G l	Postcentral gyrus (left)
PL postce G r	Postcentral gyrus (right)
S nigra l	Substantia nigra (left)
S nigra r	Substantia nigra (right)
G sup temp ant l	Superior temporal gyrus, anterior part (left)
G sup temp ant r	Superior temporal gyrus, anterior part (right)

Tableau 1 : Abréviations utilisées lors de l'analyse de connectivité métabolique – voir Figure 3

BIBLIOGRAPHIE

- Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut*. 2014;63:687-695.
- Al-Mashhadi AL, Poulsen CB, von Wachenfeldt K et al. Diet-Induced Abdominal Obesity, Metabolic Changes, and Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Minipigs. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6823193.
- Andrés M, Pérez M, Roldán J et al. Roux-en-Y gastric bypass: major complications. *Abdom Imaging*. 2007;32:613-618.
- Anthony K, Reed LJ, Dunn JT et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55:2986-2992.
- Bahri S, Horowitz M, Malbert CH. Inward Glucose Transfer Accounts for Insulin-Dependent Increase in Brain Glucose Metabolism Associated with Diet-Induced Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26:1322-1331
- Biraben A, Guerin S, Bobillier E, Malbert CH. Central activation after chronic vagus nerve stimulation in pigs: contribution of functional imaging. *Bulletin Académie Vétérinaire France*. 2008;161 :441-448
- Bligny D, Blat S, Chauvin A, Guérin S, Malbert CH. Reduced mechanosensitivity of duodenal vagal afferent neurons after an acute switch from milk-based to plant-based diets in anaesthetized pigs. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2005;56:89-100.
- Boubaker J, Val-Laillet D, Guérin S, Malbert CH. Brain processing of duodenal and portal glucose sensing. *J Neuroendocrinol*. 2012;24:1096-1105.
- Cao J, Lu KH, Powley TL, Liu Z. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain. *PLoS One*. 2017;12:e0189518.
- de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. *J Physiol*. 2016;594:5791-5815.
- de Lartigue G, Xu C. Mechanisms of vagal plasticity influencing feeding behavior. *Brain Res*. 2018;1693:146-150.
- Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for Patients with Obesity. *Clinical chemistry*. 2018; 64:118-129.
- Guiraud D, Andreu D, Bonnet S et al. Vagus nerve stimulation: state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation. *J Neural Eng*. 2016;13:041002.
- Koopmans SJ, Mroz Z, Dekker R, Corbijn H, Ackermans M, Sauerwein H. Association of insulin resistance with hyperglycemia in streptozotocin-diabetic pigs: effects of metformin at isoenergetic feeding in a type 2-like diabetic pig model. *Metabolism*. 2006;55:960-971.
- Koopmans SJ, Schuurman T. Considerations on pig models for appetite, metabolic syndrome and obese type 2 diabetes: From food intake to metabolic disease. *Eur J Pharmacol*. 2015;759:231-239.
- Koren MS, Holmes MD. Vagus nerve stimulation does not lead to significant changes in body weight in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8:246-249.
- Lee L, Alloosh M, Saxena R et al. Nutritional model of steatohepatitis and metabolic syndrome in the Ossabaw miniature swine. *Hepatology*. 2009;50:56-67.
- Ma S, Zhu XY, Eirin A et al. Perirenal Fat Promotes Renal Arterial Endothelial Dysfunction in Obese Swine through Tumor Necrosis Factor- α . *J Urol*. 2016;195:1152-1159.
- Malbert CH, Picq C, Divoux J-L, Henry C. Bilateral stimulation of the abdominal vagus modifies dopamine connectivity in acquired obesity. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017a;44:S588.
- Malbert CH, Bobillier E, Picq C, Divoux JL, Guiraud D, Henry C. Effects of chronic abdominal vagal stimulation of small-diameter neurons on brain metabolism and food intake. *Brain Stimul*. 2017b;10:735-743.
- Malbert C-H. Could vagus nerve stimulation have a role in the treatment of diabetes. *Bioelectron. Med*. 2018; 1: 13-1
- Malbert C-H, Picq C, Divoux J-L, Henry C, Horowitz M. Obesity-associated alterations in glucose metabolism are reversed by chronic bilateral stimulation of the abdominal vagus nerve. *Diabetes*. 2017c;66:848-857.
- Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017;3:3-14.
- Mei N, Condamine M, Boyer A. The composition of the vagus nerve of the cat. *Cell Tissue Res*. 1980;209:423-431.
- Nguyen NQ, Debrenceni TL, Burgess JE et al. Impact of gastric emptying and small intestinal transit on blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption in the morbidly obese. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42:1556-1564
- Ochoa M, Val-Laillet D, Lallès JP, Meurice P, Malbert CH. Obesogenic diets have deleterious effects on fat deposits irrespective of the nature of dietary carbohydrates in a Yucatan minipig model. *Nutr Res*. 2016;36:947-954.
- Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage*. 2008;42:879-889.
- Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:7-12.
- Pedersen R, Ingerslev HC, Sturek M et al. Characterisation of gut microbiota in Ossabaw and Göttingen minipigs as models of obesity and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e56612.
- Ritskes-Hoitinga J, Bollen P. Nutrition of (Göttingen) minipigs: facts, assumptions and mysteries. *Pharmacology & toxicology*. 1997;80 Suppl 2:5-9.
- Ruud J, Steculorum SM, Brüning JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun*. 2017;8:15259.
- Ryan JP, Sheu LK, Critchley HD, Gianaros PJ. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom Med*. 2012;74:476-482.
- Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:60-65.
- Sauleau P, Lapouble E, Val-Laillet D, Malbert CH. The pig model in brain imaging and neurosurgery. *Animal*. 2009;3:1138-1151.
- Sobocki J, Fourtanier G, Estany J, Otal P. Does vagal nerve stimulation affect body composition and metabolism? Experimental study of a new potential technique in bariatric surgery. *Surgery*. 2006;139:209-216.
- Tuulari JJ, Karlsson HK, Hirvonen J et al. Weight loss after bariatric surgery reverses insulin-induced increases in brain glucose metabolism of the morbidly obese. *Diabetes*. 2013;62:2747-2751.
- Val-Laillet D, Aarts E, Weber B et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*. 2015;8:1-31.
- Val-Laillet D, Biraben A, Randuineau G, Malbert CH. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite*. 2010a;55:245-252.
- Val-Laillet D, Blat S, Louveau I, Malbert CH. A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br J Nutr*. 2010b;104:1719-1728.
- Val-Laillet D, Guérin S, Malbert CH. Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs. *Physiol Behav*. 2010c;101:462-468.
- Val-Laillet D, Layec S, Guérin S, Meurice P, Malbert CH. Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:749-756.
- van Galen KA, Ter Horst KW, Booi J, la Fleur SE, Serlie MJ. The role of central dopamine and serotonin in human obesity: lessons learned from molecular neuroimaging studies. *Metabolism*. 2018;85:325-339.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:60-65.
- Wang GJ, Tomasi D, Convit A et al. BMI modulates calorie-dependent dopamine changes in accumbens from glucose intake. *PLoS One*. 2014;9:e101585.
- Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprehian CJ, Harmon CM. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22:531-538.
- Zhang X, Lerman LO. Investigating the Metabolic Syndrome: Contributions of Swine Models. *Toxicol Pathol*. 2016;44:358-366.