



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 mai 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Justine VILY PETIT**

Titre de la thèse : « *Effets protecteurs de la néoglucogenèse intestinale dans le développement de l'obésité et de ses complications* »



## Résumé

Face à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et de ses pathologies associées, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques représente un enjeu majeur de santé publique. Dans ce contexte, le laboratoire a mis en évidence une nouvelle fonction, la néoglucogenèse intestinale (NGI), qui contrôle positivement l'homéostasie énergétique et glucidique, via l'induction du «signal glucose portal». Le laboratoire a notamment mis en évidence que l'induction de la NGI joue un rôle clé dans les effets bénéfiques induits par les régimes riches en fibres ou en protéines, ou encore par une chirurgie de l'obésité de type bypass. Parmi les bénéfices métaboliques dépendants de la NGI on retrouve : la satiété, la diminution du poids et de la masse grasse, l'amélioration du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline, notamment au niveau du foie.

Dans la continuité des travaux du laboratoire, le but de cette thèse est de mettre en évidence le rôle de la NGI, en tant que telle, sans manipulations nutritionnelles pour l'induire, dans la protection contre l'obésité et ses complications, dont le diabète et la stéatose hépatique. Plus précisément, un intérêt tout particulier a été porté à l'étude du métabolisme du foie et du tissu adipeux, qui est profondément altérés au cours de l'obésité. Cette étude repose sur la comparaison entre deux modèles murins d'inactivation (souris  $I.G6pc^{-/-}$ ) et de surexpression (souris  $I.G6pc^{overexp}$ ) de la glucose-6-phosphatase, l'enzyme clé de la néoglucogenèse, spécifiquement dans l'intestin.

En accord avec notre hypothèse, l'induction de la NGI protège les souris du développement de l'obésité, de la stéatose hépatique et retarde l'apparition des dérégulations du métabolisme glucidique induits par un contexte nutritionnel délétère tel que le régime HF-HS (high-fat/high-sucrose). Ces effets sont associés à une stimulation de la dépense énergétique, probablement consécutive à l'augmentation de l'activité locomotrice et de la thermogenèse du tissu adipeux, sans modification de la prise alimentaire. En miroir de ces données, l'absence de la NGI (en régime standard) augmente l'adiposité et favorise l'installation de désordres métaboliques dans le foie et le tissu adipeux. Plus précisément, l'absence de NGI entraîne une augmentation du contenu en lipides du foie et une diminution de l'expression des marqueurs de thermogenèse du tissu adipeux.

Cette étude confirme que la NGI est une fonction clé dans le maintien de la balance énergétique, et peut ainsi être envisagée comme une cible thérapeutique dans la prévention de l'obésité et de ses complications.

**Mots clés :** Néoglucogenèse intestinale, obésité, communication intestin-cerveau, balance énergétique, foie, tissu adipeux, stéatose hépatique.

