

**INRA** SCIENCE & IMPACT **CarMeN** LYON **UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES**

**ASSOCIATION CITRULLINE-STATINE: UN TRAITEMENT INNOVANT POUR L'OBÉSITE ET LE DIABÈTE DE TYPE 2**

Equipe CHLEO - Unité de Nutrition Humaine – Clermont-Fd  
EA 4466 - Département de Biologie Expérimentale, Métabolique et Clinique – Paris  
Equipes 2 et 3 – Laboratoire CarMeN - Lyon

Capel F, Chabrier G, Pitois E, Rigaudière JP, Le Plenier S, Durand C, Jouve C, Laillet B, de Bandt JP, Cynober L, Moinard C, Morio B

**CONTEXTE**

Les statines sont la pierre angulaire du traitement de la dyslipidémie et de la prévention des maladies cardio-vasculaires

Elles font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde...

... mais ont été associées à une augmentation du risque de diabète de type 2. (FDA 2012)

→ Arrêt  
Changement  
Amélioration du traitement ?

**HYPOTHESES**

Combinaison d'une statine et de la L-citrulline pour l'amélioration de la production de NO

(Berthe et al. Eur J Pharmacol 2011)

métabolisme énergétique  
+ tissu adipeux beige  
+ oxydation des lipides

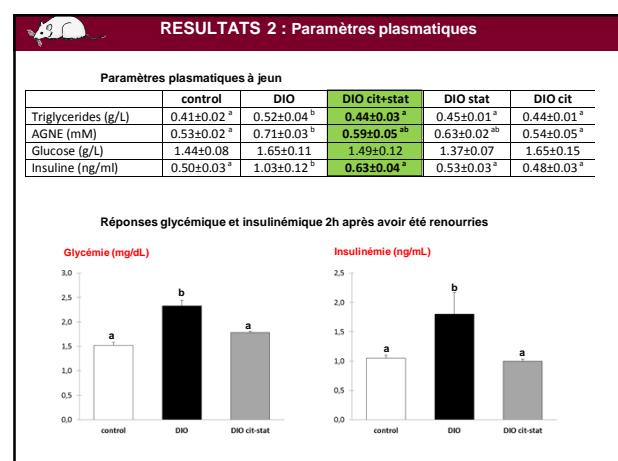
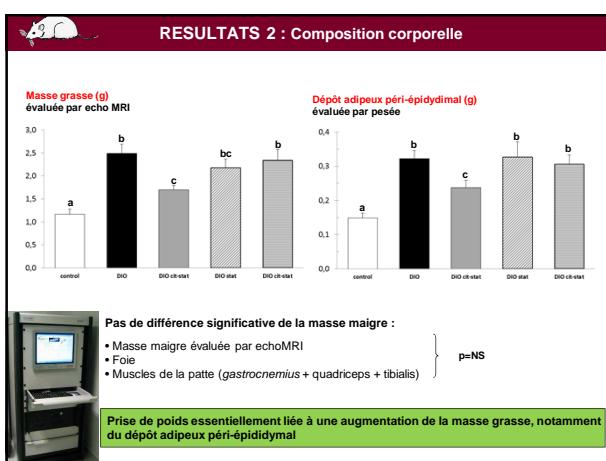
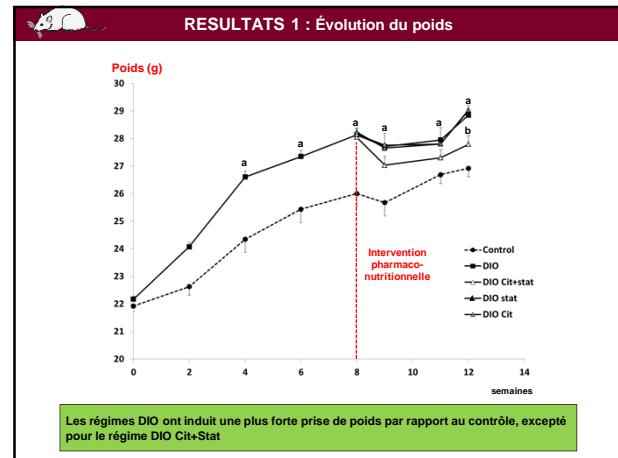
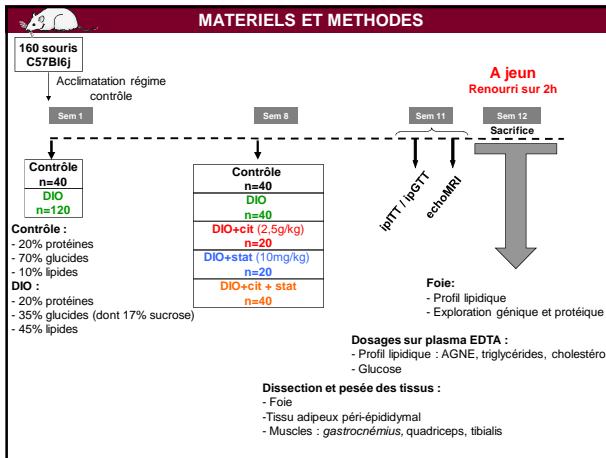
sensibilité à l'insuline  
- néoglycogénèse  
- Hyperinsulinémie  
+ disponibilité périphérique glucose et insuline

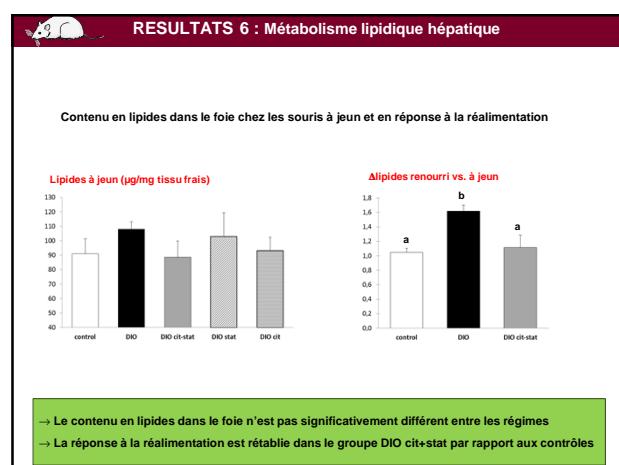
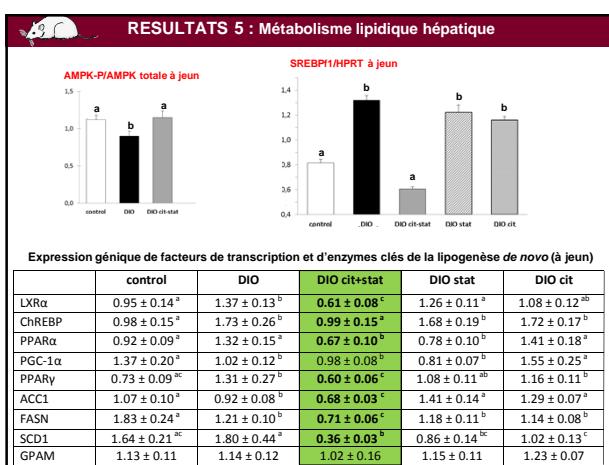
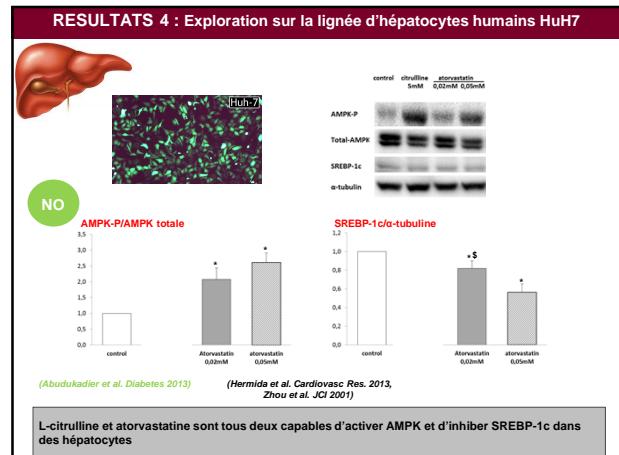
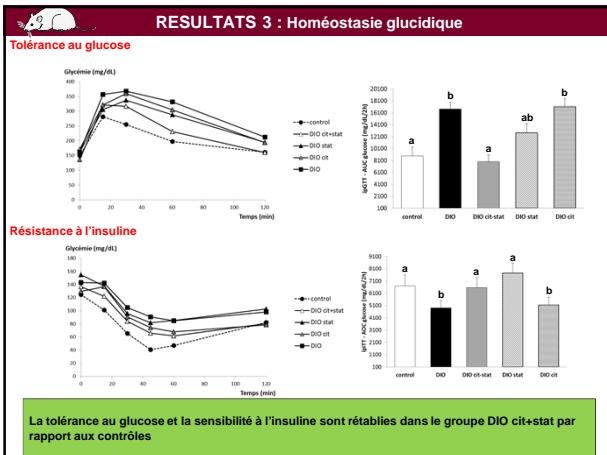
composition corporelle  
- lipogénèse

(revue Sansbury & Hill FRBM 2014)

**OBJECTIFS**

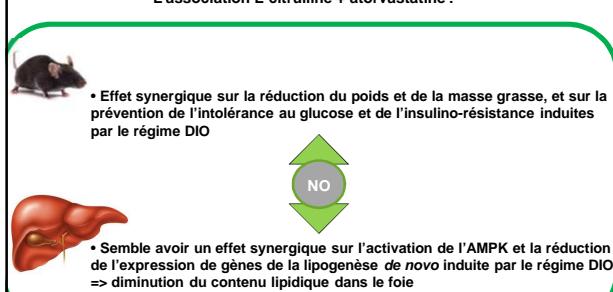
Evaluer les bénéfices santé à court terme de la combinaison de la L-citrulline à une statine (l'atorvastatine) dans un modèle murin d'obésité et de résistance à l'insuline d'origine nutritionnelle





## CONCLUSIONS

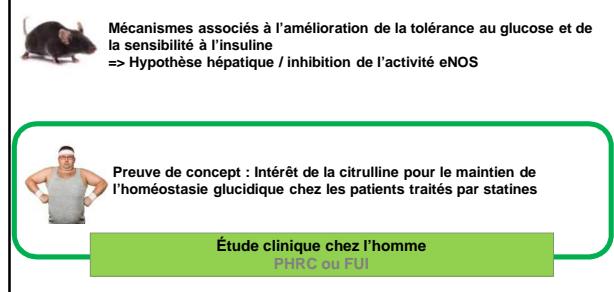
**L'association L-citrulline + atorvastatine :**



- Effet synergique sur la réduction du poids et de la masse grasse, et sur la prévention de l'intolérance au glucose et de l'insulino-résistance induites par le régime DIO
- Semble avoir un effet synergique sur l'activation de l'AMPK et la réduction de l'expression de gènes de la lipogenèse *de novo* induite par le régime DIO => diminution du contenu lipidique dans le foie

(Abudukadier et al. *Diabetes* 2013, Ji-Min Lee et al. *JBC* 2010, García-Villafanca et al. *Biochem Pharmacol*. 2003)

## PERSPECTIVES



Mécanismes associés à l'amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline  
=> Hypothèse hépatique / inhibition de l'activité eNOS

Preuve de concept : Intérêt de la citrulline pour le maintien de l'homéostasie glucidique chez les patients traités par statines

Étude clinique chez l'homme  
PHRC ou FUI

**Merci au personnel des équipes**  
CHLEO - Unité de Nutrition Humaine – Clermont-Fd  
EA 4466 - Département de Biologie Expérimentale, Métabolique et Clinique – Paris 2 et 3 – Laboratoire CarMeN – Lyon

et au personnel de l'animalerie de l'UNH

**Merci pour votre attention**

Frédéric Capel Gwladys Chabrier Elodie Pitois Jean-Paul Rognandière Christèle Jouve Brigitte Laillet	Anne Terisse Alexandre Tenier	Jennifer Rieusset Etienne Lefai Christine Durand
Christophe Monard Luc Cyndera Jean-Pascal de Bandt Servane Lepelier Caroline Choisy		