



HAL
open science

La chirurgie bariatrique dans le contrôle du syndrome métabolique : facteurs clinico-biologiques influençant les résultats

Maud Robert

► To cite this version:

Maud Robert. La chirurgie bariatrique dans le contrôle du syndrome métabolique : facteurs clinico-biologiques influençant les résultats. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10094 . tel-01127383

HAL Id: tel-01127383

<https://theses.hal.science/tel-01127383>

Submitted on 7 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Présentée

devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

pour l'obtention

du DIPLÔME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 Août 2006)

Spécialité Physiologie, Biologie des organismes

par

Maud ROBERT

**LA CHIRURGIE BARIATRIQUE
DANS LE CONTRÔLE DU SYNDROME METABOLIQUE :
FACTEURS CLINICO-BIOLOGIQUES INFLUENCANT LES RESULTATS.**

Directeur de thèse : Dr Etienne LEFAI

soutenue publiquement le 16 Juin 2014

**JURY : Pr Christian GOUILLAT, Président
Pr Simon MSIKA, Rapporteur
Pr Patrick RITZ, Rapporteur
Dr VERNET Patrick, examinateur
Pr Martine LAVILLE, co-directeur de thèse
Dr Etienne LEFAI, directeur de thèse
Dr DISSE Emmanuel, invité**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

Les données de la littérature rapportent la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical optimisé concernant la perte pondérale et l'amélioration du diabète de type 2. Les facteurs prédictifs de bons résultats en terme pondéral et métabolique restent encore méconnus et des échecs sont constatés. Le phénotypage de l'obésité et de son retentissement métabolique semble essentiel afin d'adapter la procédure chirurgicale au cas par cas et améliorer les résultats.

Dans ce travail de thèse, par une approche clinique, nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration des paramètres métaboliques et de succès pondéral après chirurgie bariatrique. Nous avons démontré le rôle majeur de la perte de poids après chirurgie dans l'amélioration du métabolisme glucidique et des paramètres métaboliques. Nous avons également montré l'impact positif de la masse musculaire initiale sur la perte pondérale, facteur également déterminant dans le contrôle du métabolisme glucidique. Les marqueurs du dysfonctionnement cellulaire Beta sont également apparus déterminants pour prédire la rémission du diabète de type 2 après chirurgie. Ainsi, l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle du syndrome métabolique, au-delà de la technique opératoire, apparaît très dépendante de la perte de poids mais aussi du terrain, confirmant l'importance du phénotypage de l'obésité en préopératoire.

Par une approche expérimentale, nous avons cherché à identifier l'impact du tissu adipeux sur les organes sièges de l'insulino-résistance (muscle et foie) impliqués dans le syndrome métabolique. La constitution de la tissuthèque DioMede et l'obtention de milieux conditionnés de tissu adipeux nous ont permis d'étudier l'impact des sécrétions de ce tissu sur les tissus insulino-sensibles en se rapprochant des conditions physiologiques. Nous avons identifié un effet direct du tissu adipeux sur le métabolisme musculaire des acides gras (AG) par la régulation négative du facteur de transcription SREBP-1c. Nos résultats identifient les acides gras insaturés comme les médiateurs de l'inhibition de SREBP-1, conduisant à une diminution de la lipogenèse par l'intermédiaire des gènes cibles de ce facteur de transcription. La composition et les proportions respectives d'AG mono ou poly insaturés et d'AG saturés dans le tissu adipeux, leur niveau de sécrétion, et leur taux circulant apparaissent donc déterminants dans la régulation de la lipogenèse des tissus insulino-sensibles (foie et muscle), et pourraient être un marqueur des obésités avec désordres métaboliques.

Mots clés : obésité, syndrome métabolique, insulino-résistance, tissu adipeux, muscle, foie, dialogue inter-organes, chirurgie bariatrique, perte de poids, co-morbidités, diabète de type 2 lipogenèse, SREBP-1, Acides gras polyinsaturés, stéatose

Title : Impact of bariatric surgery on metabolic disorders control: identification of clinical and biological factors affecting clinical outcomes.

Abstract:

Literature data reported the superiority of bariatric surgery on optimized medical treatment concerning weight loss outcomes and improvement of type 2 diabetes. Predictive factors of good weight loss results and metabolic control are still unrecognized and failures are recorded. Phenotyping obesity and its metabolic consequences seem essential to tailor the surgical procedure to each patient and to improve the outcomes.

In this work, by a clinical approach, we have tried to identify predictive factors of metabolic control and weight loss after bariatric surgery. We have demonstrated the major role of weight loss to achieve glucose homeostasis and metabolic control. We have also reported the positive impact of initial Fat Free Mass on weight loss outcomes and glucose metabolism control. Beta cell dysfunction markers appeared to also have a major impact on Type 2 Diabetes remission after surgery. Thus, the efficacy of surgery on metabolic control, beyond the surgical technique, seems highly related to weight loss and patients history, which underlines the importance of phenotyping obesity before surgery.

By an experimental approach, we have tried to identify the impact of adipose tissue on muscle and liver, organs that are involved in the metabolic syndrome. By means of a tissue collection (Diomedé) and the use of conditioned media of adipose tissue, we studied the impact of adipose tissue secretions on insulin sensitive tissues, close to physiological conditions. We found a direct effect of adipose tissue on fatty acid metabolism in muscle through SREBP-1c down regulation. Unsaturated Fatty Acids were identified as the mediators of SREBP-1 inhibition, leading to a decrease in lipogenesis through target genes of this transcriptional factor. The composition and the respective proportion of mono or poly unsaturated fatty acids and saturated fatty acids in adipose tissue, their level of secretion, and their circulation rate appear to be determinant in lipogenesis regulation in insulin sensitive tissues (muscle and liver), and could be markers of metabolic disorders in obese patients.

Key words : obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, adipose tissue, muscle, liver, cross-talk, bariatric surgery, weight loss, co-morbidities, type 2 diabetes, lipogenesis, SREBP-1, poly unsaturated fatty acids, steatosis

**Laboratoire CarMeN, Unité INSERM 1060
Faculté de Médecine Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet
69921 Oullins cedex**

Table des matières

1.	DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	7
	1.1. LE SYNDROME METABOLIQUE	9
1.1.1.	A L'ORIGINE DU SYNDROME METABOLIQUE : LE SYNDROME X	9
1.1.2.	EVOLUTION DES DEFINITIONS ET CONTROVERSES	11
1.1.3.	EPIDEMIOLOGIE	14
1.1.4.	IMPACT DU TISSU ADIPEUX VISCERAL ET INSULINO-RESISTANCE	16
1.1.5.	LES ORGANES DU SYNDROME METABOLIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE	18
1.1.5.1.	Le pancréas	18
1.1.5.2.	Les sites de l'insulino-résistance périphérique: le foie et le muscle	19
1.1.5.3.	Les autres mécanismes physiopathologiques de l'insulino-résistance	21
	1.2. DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE AU CONCEPT DE CHIRURGIE METABOLIQUE... 23	
1.2.1.	HISTORIQUE ET EVOLUTION DES TECHNIQUES DE CHIRURGIE BARIATRIQUE	23
1.2.2.	RATIONNEL POUR LA CHIRURGIE BARIATRIQUE ET RESULTATS PONDERAUX	30
1.2.2.1.	Résultats pondéraux des principales procédures restrictives	31
1.2.2.2.	Résultats pondéraux des procédures mixtes, restrictives et malabsorptives	32
1.2.3.	IMPACT SUR LES CO-MORBIDITES EN LIEN AVEC L'OBESITE	33
1.2.3.1.	Résolution du diabète de type 2	33
1.2.3.2.	Résolution de l'Hypertension Artérielle (HTA)	35
1.2.3.3.	Résolution des dyslipidémies	35
1.2.3.4.	Résolution du Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS)	35
1.2.3.5.	Impact sur la fonction rénale	36
1.2.3.6.	Impact sur la Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH)	37
1.2.3.7.	Impact sur le risque cardio-vasculaire	38
1.2.4.	HYPOTHESES CONCERNANT LES MECANISMES D'ACTION DE LA CHIRURGIE SUR LES DESORDRES METABOLIQUES	38
1.2.4.1.	Rôle de la perte de poids	39
1.2.4.2.	Impact de la composition corporelle et de la répartition du Tissu adipeux	40
1.2.4.3.	Rôle du tube digestif et des hormones digestives : les incrétines	41
1.2.4.4.	L'augmentation de la masse cellulaire Béta	45
1.2.4.5.	L'activation de la néoglucogénèse intestinale	46
1.2.4.6.	Le microbiote intestinal	46
1.2.4.7.	La modification du cycle entéro-hépatique des acides biliaires	47
	1.3. ROLE DU TISSU ADIPEUX	48
1.3.1.	FONCTION ENDOCRINE DU TISSU ADIPEUX	49
1.3.1.1.	Hormones et autres adipokines	49
1.3.1.2.	Marqueurs de l'inflammation	50
1.3.1.3.	les exosomes	50
1.3.2.	IMPACT DU TISSU ADIPEUX SUR LA LIPOGENESE DANS LES TISSUS PERIPHERIQUES	51
1.3.2.1.	SREBP-1, régulateur clé du métabolisme lipidique	51
1.3.2.2.	Régulation de SREBP-1c et de la lipogenèse par les acides gras	52
2.	OBJECTIFS DU TRAVAIL	54
3.	MATERIEL ET METHODE	55
	3.1. RECHERCHE CLINIQUE	55
3.1.1.	BASE DE DONNEES	55
3.1.1.1.	Population étudiée	55
3.1.1.2.	Recueil des données et suivi	55
3.1.2.	METHODOLOGIE	57

3.1.2.1.	Evaluation des paramètres anthropométriques	57
3.1.2.2.	Expression de la perte de poids et critères de succès de la chirurgie	57
3.1.2.3.	Méthodes d'étude de l'insulino-résistance.....	58
3.1.2.4.	Critères d'amélioration et de rémission des co-morbidités.....	59
3.1.2.5.	Analyse statistique	59
	3.2. RECHERCHE EXPERIMENTALE	60
3.2.1.	MATERIEL.....	60
3.2.1.1.	Recueil des échantillons tissulaires	60
3.2.1.2.	Recueil des données cliniques et anonymisation des données	62
3.2.1.3.	Devenir des échantillons	62
3.2.2.	METHODE	63
3.2.2.1.	Préparation des milieux conditionnés de tissus adipeux	63
3.2.2.2.	Cultures cellulaires	64
3.2.2.2.1.	Lignée de cellules HuH7	64
3.2.2.2.2.	Culture primaire de myocytes.....	64
3.2.2.2.3.	Lignée HEK 293.....	65
3.2.2.3.	Techniques de Biologie moléculaire et mesure de l'expression génique	65
3.2.2.3.1.	Extraction des ARN totaux	65
3.2.2.3.2.	Reverse Transcription (RT)	66
3.2.2.3.3.	Dosage des ARNm cibles (qPCR)	66
3.2.2.4.	Mesure de l'expression protéique	66
3.2.2.4.1.	Extraction protéique	66
3.2.2.4.2.	Quantification par Western Blot	67
3.2.2.5.	Analyse du métabolisme : Mesure de la sensibilité à l'Insuline	68
3.2.2.6.	Mesure de l'activité promotrice par système gène rapporteur.....	68
4.	RESULTATS.....	70
	4.1. IMPACT DE LA MASSE MAIGRE SUR LA PERTE PONDERALE APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE	70
	4.2. IMPACT DE LA PERTE PONDERALE ET DU CONTROLE GLYCEMIQUE DANS LA RESOLUTION DU DIABETE APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE	82
	4.3. RESULTATS EXPERIMENTAUX : IMPACT DU TISSU ADIPEUX SUR LE METABOLISME MUSCULAIRE ET HEPATIQUE	90
4.3.1.	CONSTITUTION DE LA TISSUTHEQUE DIOMEDE	90
4.3.2.	EFFET DES MILIEUX CONDITIONNES (MC) SUR LES CELLULES HEPATIQUES ET MUSCULAIRES	91
4.3.2.1.	Effet des Milieux Conditionnés sur la transcription génique	92
4.3.2.1.1.	Effet des MC sur les lignées de cellules hépatiques (HuH7).....	92
4.3.2.1.2.	Effet des MC sur les myotubes humains	93
4.3.2.1.3.	Impact de l'IMC	94
4.3.2.2.	Effet des Milieux Conditionnés sur l'expression de SREBP-1c et ses cibles transcriptionnelles 96	
4.3.2.3.	Effet des Milieux Conditionnés sur la voie de signalisation à l'insuline	99
4.3.2.4.	Effet des Milieux Conditionnés sur l'activité du promoteur de SREBP1c.....	100
4.3.2.5.	Caractérisation du médiateur de « l'effet SREBP1c » des MC.....	102
5.	SYNTHESE DES RESULTATS ET DISCUSSION	107
6.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	114
7.	BIBLIOGRAPHIE	116
8.	ANNEXES.....	135

1. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

L'obésité est définie comme une accumulation en excès de graisse ayant des conséquences délétères sur la santé. Elle est considérée depuis 1997 par l'OMS comme une maladie dont l'incidence n'a cessé de croître ces dernières années. La dernière enquête ObEpi 2012 recensait 6.9 Millions d'obèses en France soit 15% de la population et une augmentation de 76% depuis 1997. Elle touche tous les pays développés et sa prévalence augmente de façon régulière au fur et à mesure des années. Dans les pays en cours de développement économique et culturel, on observe un doublement de la prévalence en quelques années. Il s'agit d'une véritable pandémie qui touche 500 millions d'adultes dans le monde (1). Ainsi, l'épidémie de l'obésité apparaît comme le reflet d'un développement économique permettant la suffisance alimentaire et favorisant la sédentarité. Il s'agit de la plus grande «des pandémies non infectieuses».

Cette forte prévalence a des conséquences majeures sur le plan économique, social et sanitaire. Il y est associé en effet une surmortalité ainsi que de nombreuses pathologies métaboliques, cardiovasculaires, respiratoires, ostéo-articulaires et cancéreuses avec un retentissement non négligeable sur les dépenses de santé (2-4). L'obésité est à l'origine de nombreux troubles métaboliques en rapport avec la fonction endocrine du tissu adipeux. En effet, le tissu adipeux par le biais de la sécrétion d'adipokines est responsable d'un état inflammatoire chronique (5-8). Cette inflammation chronique contribue à l'installation de l'insulinorésistance, stimule l'athérogénèse et altère le fonctionnement de nombreux organes, à l'origine du syndrome métabolique (9, 10).

L'obésité avec toutes ses comorbidités constitue un enjeu prioritaire de santé publique pour la plupart des pays : aux Etats-Unis, le Président Obama avait mis en place un plan national « obésité » ; en France un « Plan Obésité » est en vigueur depuis 2010 sous la direction du Professeur Basdevant et vise à améliorer l'offre de soin, promouvoir la prévention et la recherche.

Le recours à la chirurgie bariatrique pour le traitement de l'obésité a considérablement augmenté ces dernières années en parallèle avec l'avènement de la laparoscopie et avec la publication de très bons résultats dans plusieurs études faisant actuellement référence (11-14). En effet la coelioscopie a contribué à l'explosion des procédures bariatriques en diminuant de façon significative la morbi-mortalité de ces interventions lourdes (14). D'autre part plusieurs

études ont démontré la supériorité de la prise en charge chirurgicale sur le traitement médical de l'obésité : l'étude suédoise SOS (Swedish Obesity Study) qui a suivi une cohorte de 4000 sujets a démontré que la chirurgie bariatrique est efficace en termes de perte de poids, d'amélioration des comorbidités et de réduction de la mortalité (11). Dans cette étude non randomisée, la perte de poids à un an était de 20% après gastroplastie par anneau modulable et de 34% après bypass gastrique. La mortalité à 10 ans était réduite de 30% par rapport aux sujets obèses non opérés. De la même façon, la métaanalyse de Buchwald et al a montré une amélioration voire une guérison de la plupart des comorbidités associées à l'obésité après chirurgie bariatrique et notamment le diabète de type 2 (DT2) (13). Ces deux études sont à l'origine d'une révolution dans la prise en charge de l'obésité justifiant le recours à la chirurgie pour les patients présentant une obésité morbide ou sévère associée à des comorbidités.

La supériorité de la chirurgie bariatrique versus traitement médical pour améliorer voir normaliser la glycémie chez les patients obèses diabétiques de type 2 a été confirmée par 2 récentes études prospectives (15, 16). Ainsi, la chirurgie bariatrique a été récemment ajoutée aux recommandations de bonne pratique clinique de l'American Diabetes Association (17). En effet, la chirurgie bariatrique est considérée comme une option thérapeutique pour les obèses adultes avec un IMC ≥ 35 kg/m² et diabétiques de type 2, spécialement si le diabète et les autres co-morbidités sont difficiles à contrôler avec le traitement médical et les règles hygiéno-diététiques. La question d'étendre les indications de chirurgie bariatrique de la perte de poids à des objectifs de contrôle métabolique se pose-t-elle donc. Plusieurs études ont rapporté le rôle du tube digestif en tant que régulateur métabolique, suggérant ainsi que des mécanismes indépendants de la perte de poids pourraient être impliqués dans la rémission du diabète de type 2 (18-20). Plusieurs hypothèses ont été émises concernant entre autre des modifications hormonales et du microbiote intestinal après bypass gastrique impliquant un court-circuit gastro-intestinal (21). Bien que la métaanalyse de Buchwald rapporte une différence d'efficacité significative dans le contrôle métabolique en fonction des différentes procédures bariatriques (anneau, GVC, bypass gastrique) (13), plusieurs études récentes rapportent des résultats similaires concernant la rémission du diabète de type 2 dans les groupes Sleeve Gastrectomy (sans court-circuit gastro-intestinal) et bypass gastrique (22-24). Ainsi, les différences d'efficacité en terme métabolique pourraient être rapportées non pas au court-circuit anatomique mais aux différences d'efficacité pondérale entre les procédures (25).

Force est de constater que les facteurs prédictifs de la rémission du diabète et de l'amélioration des paramètres métaboliques après chirurgie bariatrique sont encore méconnus.

Pour approfondir et découvrir les mécanismes d'amélioration du syndrome métabolique après chirurgie bariatrique, la survenue même d'un syndrome métabolique reste à éclaircir. En effet, le syndrome métabolique est défini comme associant obésité abdominale, intolérance au glucose, dyslipidémie (hypertriglycémie et hypoHDLémie) et hypertension artérielle et concerne 80% des obèses (26, 27). Cependant, une faible proportion des patients obèses (environ 10 à 20%) gardent un profil métabolique normal et restent insulino-sensibles (26).

Dans cette première partie, nous chercherons à définir et à décrire la physiopathologie du syndrome métabolique ainsi que les acteurs impliqués dans l'insulino-résistance. Nous détaillerons ensuite les différentes procédures bariatriques et leur efficacité en termes de perte de poids et de résolution des co-morbidités. Nous préciserons les différentes hypothèses avancées sur les mécanismes du contrôle des désordres métaboliques en fonction des types de procédures chirurgicales. Le tissu adipeux étant au centre de la définition de l'obésité, nous reviendrons sur l'impact de sa quantité, de sa distribution corporelle et de sa fonction endocrine sur les désordres métaboliques. Nous analyserons également l'impact de ce tissu adipeux sur le métabolisme musculaire et ses conséquences sur les désordres métaboliques.

1.1. Le syndrome métabolique

1.1.1. A l'origine du syndrome métabolique : le syndrome X

Le syndrome métabolique est une entité physiopathologique regroupant les désordres métaboliques multiples en lien avec l'obésité et prédisposant au diabète de type 2 et aux risques cardiovasculaires.

Historiquement, dès 1923, Kylin décrivait un syndrome associant hypertension artérielle, hyperglycémie et hyperuricémie (28). Dans les années 1950 Jean Vague rapporte un lien entre obésité androïde et diabète (29), décrivant l'association fréquente du diabète avec l'athérosclérose et la goutte expliquée selon lui par les troubles circulatoires, l'emphysème pulmonaire et le vieillissement prématuré dû à l'obésité.

C'est finalement en 1988 que Reaven décrit le Syndrome X également appelé syndrome dysmétabolique caractérisant ainsi les désordres métaboliques chez les patients insulino-

résistants (30). Ce syndrome est né de l'hypothèse que la résistance à l'insuline est fréquemment observée chez des sujets apparemment sains mais qui secrètent suffisamment d'insuline pour compenser son défaut d'action, les préservant ainsi de l'état d'intolérance au glucose. Cependant, cette hyperinsulinémie compensatrice est responsable d'une stimulation de la sécrétion de VLDL par le foie conduisant à une hypertriglycémie périphérique et une augmentation du risque cardio-vasculaire. Ainsi, ce syndrome regroupait initialement l'intolérance au Glucose, l'hyperinsulinémie compensatrice, l'augmentation des VLDL et des Triglycérides (TG), et une baisse du HDL-cholestérol, l'insulino-résistance étant à la base de la physiopathologie sous-jacente (tableau 1).

Tableau 1 : Les composants du Syndrome X selon Reaven

Composants du Syndrome X
Résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie compensatrice
Intolérance au Glucose
↑ TG
↓ HDL-cholestérol

A partir de 1975 (31), l'importance de la baisse du HDL Cholestérol très souvent associée à l'hypertriglycémie dans l'exposition au risque cardio-vasculaire est confirmée, renforçant ainsi l'entité du syndrome métabolique et son lien avec le risque cardio-vasculaire.

Depuis l'introduction du concept de Syndrome X, de nombreuses découvertes relatives au rôle de l'insulino-résistance dans la pathologie cardio-vasculaire ont fait évoluer la définition: l'hypertension artérielle a d'abord été ajoutée aux paramètres de ce syndrome suite à de nombreux travaux de recherche clinique ayant mis en évidence une association entre hyperinsulinémie, intolérance au glucose et hypertension artérielle (32, 33). Ainsi, le syndrome X a évolué vers le syndrome d'insulino-résistance caractérisant toutes les anomalies métaboliques et les symptômes cliniques en lien avec la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Le syndrome d'insulino-résistance

Anomalies métaboliques	Manifestations cliniques
<p><i>Intolérance au Glucose</i></p> <p><i>Dyslipidémie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ TG ↓ HDL- cholestérol ↓ diamètre des particules de LDL-chol. ↑TG postprandiaux riches en lipoprotéines <p><i>Dysfonction endothéliale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ l'adhésion des cellules mononucléaires ↑ concentration plasmatique des molécules d'adhésion cellulaire ↑ concentration plasmatique de la diméthylarginine asymétrique ↓ vasodilatation dépendante de l'endothélium <p><i>Facteurs procoagulants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Plasminogen Activator Inhibitor 1 ↑ Fibrinogène <p><i>Changements hémodynamiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ activité du système nerveux sympathique ↑ rétention rénale de sodium <p><i>Marqueurs de l'inflammation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ C-Reactive Protein <p><i>Anomalies du métabolisme de l'acide urique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ acide urique plasmatique ↓ clearance rénale de l'acide urique <p>↑ sécrétion de testostérone</p> <p><i>troubles de la respiration du sommeil</i></p>	<p><i>Diabète de type 2</i></p> <p><i>Hypertension essentielle</i></p> <p><i>Maladies cardio-vasculaires</i></p> <p><i>Syndrome des ovaires poly-kystiques</i></p> <p><i>Non alcoholic Fatty Liver Disease</i></p> <p><i>Cancers</i></p> <p><i>Apnées du sommeil</i></p>

1.1.2. Evolution des définitions et Controverses

La dénomination initiale du syndrome X avait pour but d'apporter une explication physiopathologique à l'association de désordres métaboliques spécifiques (résistance à

l'insuline avec hyperinsulinémie compensatrice, intolérance au Glucose, hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol). A ses 4 composants ont été ajoutés un 5^{ème}, l'obésité centrale, regroupés sous le nom de syndrome métabolique. Depuis les 20 dernières années, un grand nombre de définitions et de critères pour définir ce syndrome métabolique ont été proposés. Plusieurs études ont démontré des disparités dans ces définitions et certains auteurs se sont interrogés sur l'utilité et l'existence même d'un tel syndrome (34-36) . Depuis la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999, différentes tentatives de consensus se sont succédées et force est de constater que les disparités dans les données de la littérature générées par la variabilité des définitions restent un problème majeur.

La définition du syndrome métabolique donnée par l'OMS lors de la conférence de Genève sur le diabète en 1999 associait l'intolérance au Glucose ou le diabète de type 2 et/ou la résistance à l'insuline avec 2 ou plus des critères suivant :

1. Pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg
2. TG ≥ 150 mg/dl et/ou HDL-cholestérol < 35 mg/dl chez l'homme et < 39 mg/dl chez la femme
3. Obésité centrale avec un ratio taille/hanche >0.9 chez l'homme et > 0.85 chez la femme et/ou IMC > 30 kg/m²
4. Microalbuminurie ≥ 20 ug/min ou albuminurie/créatininurie ≥ 30 ug/mg

Cette définition étant trop technique pour son utilisation en pratique courante, l'EGIR (European Group for study of Insulin Resistance) a proposé de modifier cette définition et d'utiliser le terme « Syndrome de résistance à l'insuline » plutôt que Syndrome métabolique (37). Cette nouvelle définition associait l'hyperinsulinémie ($> 75^{\text{ème}}$ percentile) à 2 autres facteurs parmi :

1. l'obésité abdominale : tour de taille (TT) ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme
2. Hypertension artérielle $\geq 140/90$ mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur
3. TG ≥ 150 mg/dl et/ou HDL-cholestérol < 39 mg/dl
4. Intolérance au glucose ou \uparrow Glycémie à jeun (GAJ) mais sans diabète

Cette définition, plus centrée sur l'importance de l'obésité abdominale a été suivie par une définition simplifiée en 2001 par le NCEP ATP III (National Cholestérol Education Program

Adult Treatment Panel III), et qui a été longtemps la plus utilisée. Dans cette définition, le syndrome métabolique comporte 3 ou plus des 5 critères suivant :

1. obésité abdominale : TT \geq 102 cm chez l'homme et \geq 88 cm chez la femme
2. TG \geq 150 mg/dl (1.695 mmol/l)
3. HDL-cholestérol $<$ 40 mg/dl chez l'homme et $<$ 50 mg/dl chez la femme
4. Pression artérielle $>$ 130/85 mmHg
5. GAJ $>$ 110 mg/dl

Selon le NCEP ATP III, l'insulino-résistance n'est pas un critère fondamental alors que l'obésité centrale est au cœur du syndrome métabolique, supprimant ainsi le critère d'IMC qui est un paramètre plus général de l'obésité. Bien qu'ils n'apparaissent pas dans les paramètres, l'état proinflammatoire et prothrombotique sont également des composants du syndrome métabolique défini par le NCEP ATP III.

En 2003, l'**AACE** (American Association of Clinical Endocrinologist) a à nouveau préféré le terme de syndrome de résistance à l'insuline plutôt que le syndrome métabolique (38). Les critères principaux restaient l'intolérance au Glucose, l'augmentation des TG et de la pression artérielle, la baisse du HDL-cholestérol et l'obésité. Par contre, le nombre de ces critères n'était pas précisé pour faire le diagnostic. D'autres facteurs comme les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires ou de DT2, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'hyperuricémie étaient pris en compte selon l'appréciation du clinicien.

Alors que la définition du NCEP ATP III restait la plus utilisée, plusieurs auteurs ont critiqué le fait que les valeurs retenues pour le Tour de Taille n'étaient pas applicables à tous les pays et étaient notamment inférieures en Asie (39, 40). Ainsi, en 2011, l'IDF (International Diabetes Federation) a proposé un consensus sur la définition du syndrome métabolique basé sur l'obésité centrale ajustée à la race et au sexe, associée à au moins 2 des 4 paramètres suivant :

1. TG \geq 150mg/dl ou ATCD de traitement hypolipémiant
2. HDL-cholestérol $<$ 40mg/dl chez l'homme et $<$ 50mg/dl chez la femme ou antécédents de traitement hypolipémiant
3. Pression artérielle systolique \geq 130 mmHg ou diastolique \geq 85 mmHg ou antécédents de traitement antihypertenseur
4. GAJ \geq 100mg/dl ou ATCD de DT2

Après avoir été critiqué par l’American Diabetes Association et l’European Association for the Study of Diabetes, ce consensus a été accepté par l’IDF task force on epidemiology and prevention, le National Heart, Lung and Blood Institute, l’American heart Association, la World Heart Federation, l’International Atherosclerosis Society et l’International Association for the study of obesity (41). Mais l’obésité centrale n’était plus un critère obligatoire, avoir au moins 3 des 5 paramètres cités ci-dessus était suffisant au diagnostic.

Malgré toutes ces controverses concernant l’existence du syndrome métabolique en tant qu’entité, et la nomenclature à utiliser, l’association obésité et troubles métaboliques reste largement acceptée comme un outil permettant d’identifier les sujets à haut risque cardiovasculaire.

1.1.3. Epidémiologie

Du fait de la disparité des définitions du syndrome métabolique et de la variabilité des critères utilisés, la prévalence de ce syndrome diffère d’une étude à l’autre. Deepa et al (39) ont constaté cette disparité dans une revue faite au cours de leur étude sur la prévalence du syndrome métabolique en Inde (tableau 3).

Tableau 3 : Prévalence du syndrome métabolique selon différentes études (39)

Reference	City, country	Year	Age (years)	Sample size	MS prevalence (%)	Diagnostic criteria
Abdul-Rahim HF, et al., 2001 [17]	Palestinian	1996-1998	30-65	Urban: 492 Rural: 500	17% ^a	WHO
Ford ES, 2003 [11]	US	1988-1994	≥20	8608	ATP III = 23.9% ^b ; WHO = 25.1% ^b	ATP III & WHO
Al-Lavati JA, et al., 2003 [18]	Nizwa City, Oman	2001	≥20	1419	17% ^a ; 21% ^b	ATP III
Resnick HE, et al., 2003 [19]	Arizona, Oklahoma & Dakota	1988	45-74	2283	35% ^a	ATP III
Azizi F, et al., 2003 [20]	Tehran, Iran	1999-2001	≥20	9846	30.1% ^a ; 33.7% ^c	ATP III
Tan CE, et al., 2004 [21]	Singapore	1998	18-69	4723	Asian Indians: 28.8% ^a ; Malays: 24.2% ^a Chinese: 14.8% ^a	ATP III
Oh J, et al., 2004 [22]	Korea	1997	30-80	655	Men: 2.9% ^a ; Women: 16.8% ^a	ATP III [modified]
Ianne-Parikka P, et al., 2004 [23]	Finland	1992	45-64	2049	Men: 3.8.8% ^a ; Women: 22.2% ^a	WHO
Jaber LA, et al., 2004 [24]	Michigan, US		20-75	542	ATP III: 23% ^b ; WHO: 28% ^b	ATP III & WHO
Thomas GN, et al., 2005 [25]	Hong Kong	1994-1996	25-74	2843	21.9% ^a	ATP III [modified]
Son LNTD, et al., 2005 [26]	Ho Chi Minh City, Vietnam	2001	≥20	611	18.5% ^a ; 12.0% ^c	ATP III
Gu D, et al., 2005 [27]	China (Inter-ASIA)	2000-2001	35-74	15 540	Men: 9.8% ^a ; Women: 17.8% ^a	ATP III
Ford ES, 2005 [28]	United States	1999-2002	≥20	3601	ATP III: 34.5% ^a ; IDF: 39.0% ^a	ATP III & IDF
Ko GT, et al., 2005 [29]	Hong Kong		18-66	1513	WHO: 13.4% ^a ; EGIR: 8.9% ^a ; ATP III: 9.6% ^a	WHO, EGIR & ATP III [modified]
Adams RJ, et al., 2005 [30]	South Australia		≥18	4060	IDF: 22.8% ^a ; ATP III: 15% ^a	IDF & ATP III
Guerrero-Romero F, et al., 2005 [31]	Northern Mexico (Durango City)		30-64	700	IDF: 22.3% ^a ; ATP III: 22.6% ^a ; WHO: 15.4% ^a	IDF, ATP III & WHO
Shivaku K, et al., 2005 [32]	Japan, Korea and Mongolia	1999-2003	30-60	1384	Japanese: 12% ^a ; Koreans: 13% ^a ; Mongolians: 16% ^a	ATP III [modified: BMI ≥ 25]
Sutari A, et al., 2005 [33]	Cardiovascular Health Study (CHS)	1989-1990	≥65	2175	ATP III: 28.1% ^a ; WHO: 21% ^a	ATP III & WHO
Bo S, et al., 2005 [34]	North-western Italy	2001-2003	45-64	1877	23.1% ^a	ATP III
Mohan V, et al., 2001 [16]	Chennai, India	1996-1997	≥20	1262	11.2% ^a	EGIR
Remachandran A, et al., 2003 [14]	Chennai, India	1995	20-75	475	41.1% ^a	ATP III [modified]
Gupta R, et al., 2004 [15]	Jaipur, India		≥20	1091	31.6% ^a ; 24.9% ^b	ATP III
Present Study	Chennai, India	2002-2004	≥20	2350	WHO: 23.2% ^a ; ATP III: 18.3% ^a ; IDF: 25.8% ^a	WHO, ATP III & IDF

Prevalence of metabolic syndrome: ^a Gude prevalence.
^b Age-adjusted prevalence; ^c Age-standardised prevalence rate.

Les auteurs ont constaté un taux très élevé de diabètes et de coronaropathies dans la population Indienne comparé aux données des études Européennes. En analysant les données de la Chennai Urban Rural Epidemiology Study ayant sélectionné de façon randomisée 26 001 patients de plus de 20 ans en Inde, un syndrome métabolique était identifié chez 546 sujets (23.2%) selon la définition de l’OMS, chez 430 sujets (18.3%) selon la définition du NCEP ATP III et chez 607 sujets (25.8%) selon celle de l’IDF. Seulement 224 sujets étaient identifiés comme ayant un syndrome métabolique en utilisant tous les critères des 3 définitions.

On constate par ailleurs une forte prévalence du syndrome métabolique dans la population générale aux Etats-Unis avec une prévalence de 23 à 39% en utilisant les classifications de l’ATP III ou de l’IDF.

En France, une étude de 62 000 sujets volontaires pour un suivi médical sur 3 ans (de 1999 à 2002) a mis en évidence un syndrome métabolique (selon la définition de la NCEP ATP III) chez 11.8% des hommes et 7.6% des femmes (42). La prévalence augmentait avec l’âge passant de 9% chez les hommes de 40 à 49 ans à 12.5% chez les hommes de 70 ans. De

même, chez les femmes, la prévalence du syndrome métabolique passait respectivement de 4.9 à 11.3%. Dans cette étude la présence d'un syndrome métabolique était associée à un sur-risque de mortalité de 70%. Les 3 facteurs les plus corrélés au sur-risque de mortalité étaient l'obésité abdominale (TT augmenté), l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie. D'autres paramètres biologiques et cliniques apparaissaient significativement associés au syndrome métabolique après ajustement sur l'âge: une moindre activité physique, l'augmentation du rythme cardiaque, l'élévation des Gamma Glutamines Transférases, ASA et ALA Transaminases, Phosphatases Alcalines, l'hyperuricémie, l'hyperleucocytose, l'inflammation dentaire et gingivale, le stress et la dépression.

Dans la population obèse, plusieurs auteurs ont identifié paradoxalement jusqu'à 20% de sujets sans désordres métaboliques et restant sensibles à l'insuline (43). Ainsi, Karelis et al (44), en s'appuyant sur différents travaux de la littérature, ont identifié 2 sous-groupes dans la population obèse : - les *obèses métaboliquement sains* caractérisés par une graisse viscérale peu abondante, une sensibilité à l'insuline élevée, un HDL élevé, et des TG bas

- les *obèses « à risque »* caractérisés par une abondante graisse viscérale, une sensibilité à l'insuline basse, un HDL bas et des TG élevés.

Ainsi, la quantité de masse grasse viscérale semble être un facteur déterminant dans la survenue d'un syndrome métabolique (45, 46), quelque soit la quantité de masse grasse totale.

1.1.4. Impact du tissu adipeux viscéral et insulino-résistance

Plusieurs études ont confirmé l'importance de la masse grasse viscérale dans la survenue de désordres métaboliques. Le dépôt de graisse intra abdominale (épiploon, graisse mésentérique et rétro péritonéale) appelé adiposité centrale serait associé à une augmentation des facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle) et métabolique (hyperglycémie à jeun et hypertriglycéridémie) (47, 48).

Brochu et al ont étudié le rôle des différents phénotypes, de la distribution de la masse grasse et de la dépense énergétique dans une population de femmes ménopausées obèses et métaboliquement saines (49). Dans cette étude, les obèses étaient classées en fonction de leur sensibilité à l'insuline lors de clamps euglycémiques, hyperinsulinémiques : les sujets étaient considérés comme sensibles à l'insuline avec des valeurs $> 8\text{mg}/\text{min.kg}$. En analyse de régression, deux variables indépendantes étaient associées à un profil métabolique favorable :

une moindre quantité de masse grasse viscérale et une obésité présente avant l'âge de 20 ans. Par contre, la dépense énergétique et notamment celle liée à l'activité physique ne différaient pas du groupe métaboliquement sain comparé au groupe avec un syndrome métabolique. Plusieurs études Japonaises, conduites dans la population générale et chez des Sumos (50, 51) sont également arrivées à la conclusion qu'une quantité normale de masse grasse viscérale diminuait significativement les facteurs de risques en lien avec l'obésité.

Ainsi, la graisse viscérale a été associée à une baisse de la sensibilité à l'insuline et à une augmentation du risque cardio-vasculaire par de nombreuses études (52-54). Dans un essai randomisé contrôlé incluant 8802 patients de plus de 55 ans à haut risque cardio vasculaire (étude HOPE), il a été démontré que le périmètre abdominal élevé est un facteur indépendant de risque d'infarctus du myocarde et de mortalité (55).

D'autres études ont analysé la composition du tissu adipeux afin de mieux comprendre l'origine de cette différence de sensibilité à l'insuline. La taille des adipocytes semble jouer un rôle : Salans et al (56) ont mis en évidence des adipocytes plus gros chez les sujets insulino-résistants. Sims, en 1982, avait retrouvé des adipocytes de taille normale chez les individus à l'obésité précoce, souvent métaboliquement sains (57). Une infiltration macrophagique, initialement décrite dans le tissu adipeux animal (58) a été confirmée par des études humaines (59, 60) et serait à l'origine de l'inflammation chronique de bas grade chez l'obèse. Cette infiltration macrophagique serait prédominante dans la graisse intraabdominale et moindre dans la graisse sous-cutané, renforçant l'hypothèse du caractère plus délétère du tissu adipeux viscéral (60). En effet, l'infiltration du tissu adipeux par des cellules inflammatoires serait source d'une surproduction de cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6) altérant ainsi les fonctions auto-, para- et endocrines des adipocytes.

Une altération de la sécrétion d'adipokines par les différents tissus adipeux chez l'obèse, et notamment par le tissu adipeux viscéral, a également été impliquée par de nombreuses études pour expliquer les mécanismes de l'insulino-résistance (6, 10, 61, 62). Ces adipokines de l'obèse sont responsables d'une résistance à l'insuline du muscle (63-65), connu pour son rôle essentiel dans le contrôle post-prandial de la glycémie. La leptine, la résistine, le TNF α , l'IL-6 sécrétées par le tissu adipeux ont été prouvées délétères dans l'oxydation lipidique, la lipolyse et la réponse à l'insuline du muscle (66-69). L'inflammation du tissu adipeux altère également la sécrétion d'une adipokine clé pour son action anti-inflammatoire et sensibilisante à l'insuline, l'adiponectine. L'adiponectine bloque notamment la sécrétion de TNF α .

Le foie est aussi une cible de ces adipokines et on observe une diminution de la sensibilité à l'insuline en réponse à l'altération de sa voie de signalisation (70, 71) dans les cellules

hépatiques. De nombreux facteurs clés de l'inflammation ont été associés avec la stéato-hépatite du NASH syndrome : Macrophage Chemotactic Protein 1 (MCP1), TNF α , IL1B, CD11,...(72).

1.1.5. Les organes du syndrome métabolique et physiopathologie

La résistance à l'insuline, à la base du syndrome métabolique, serait à l'origine de l'hyperinsulinémie compensatrice, stade précédant le diabète de type 2.

L'homéostasie glucidique dépend de l'action de l'insuline sécrétée par le pancréas en réponse au niveau de glycémie et peut donc être perturbée à plusieurs niveaux : 1/ au niveau pancréatique, lieu de sécrétion de l'insuline, 2/ au niveau splanchnique (foie et intestin), et au niveau musculaire périphérique, lieux d'absorption du glucose en réponse à l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie, 3/ au niveau de la production hépatique de glucose, normalement inhibée. Ainsi, l'intolérance au glucose peut donc provenir d'anomalies au niveau des cellules Beta du pancréas, et au niveau des tissus insulino-sensibles que sont le muscle et ou le foie (73).

1.1.5.1. Le pancréas

Plusieurs auteurs ont démontré que l'hyperglycémie chronique a un rôle délétère sur la sécrétion d'insuline et sur l'action de l'insuline, à l'origine du concept de « Gluco-toxicité » (74, 75). La destruction des cellules beta ne serait qu'en faible partie impliquée dans l'insulinopénie et ne concernerait que 20 à 40% du capital (76, 77). D'autres facteurs majeurs interviennent dans le défaut de sécrétion acquis de l'insuline : il a été démontré que l'hyperglycémie chronique a un effet délétère sur le fonctionnement de la cellule beta qui serait « désensibilisée » et serait, à partir d'un certain seuil d'hyperglycémie (>7.8mmol/l), incapable de maintenir un taux élevé de sécrétion d'insuline (74) conduisant ainsi au diabète.

1.1.5.2. Les sites de l'insulino-résistance périphérique: le foie et le muscle

L'accumulation de lipides et le concept de **lipotoxicité** est en grande partie responsable du défaut d'action de l'insuline qui se traduit au niveau périphérique par :

- *L'augmentation de la Production Hépatique de Glucose*

La lipotoxicité par accumulation d'Acides Gras Libres (AGL) et de DAG (DiAcyl Glycérol) contribue à l'insulino-résistance des hépatocytes et à la baisse de l'effet anti-lipolytique et inhibiteur de la néoglucogénèse de l'insuline, contribuant à l'augmentation de la production hépatique de glucose. En parallèle, en présence d'un excès de substrat lipidique et notamment d'AGL, il existe une augmentation de la néoglucogénèse hépatique ce qui contribue à aggraver l'hyperglycémie.

En effet, l'accumulation de lipides dans le foie est à l'origine d'une **lipotoxicité** et du recrutement de cellules immunitaires impliquant les Toll like receptors (TLRs), les cellules de Kupffer (KCs), des lymphocytes, neutrophiles et macrophages. Les voies de signalisation de l'inflammation sont alors activées par le biais de chemokines et cytokines, induisant une insulino-résistance hépatique (Figure 1) et pouvant conduire à l'apoptose (70).

Figure 1 : les mécanismes de l'insulino-résistance dans le foie, par accumulation excessive de lipides et activation des voies de l'inflammation d'après Farrell et al (70)

Les Acides Gras Libres (FFA) et les cytokines inflammatoires (TNF α , IL-1 β) activent la voie JNK /NF- κ B dans les hépatocytes, voie également activée par la formation de ROS (Reactive Oxygen Species), conduisant à la phosphorylation inappropriée de l'IRS et responsable de l'insulino-résistance. La voie JNK /NF- κ B active également la formation de facteurs de transcription pro-inflammatoires (Activator Protein 1 (AP-1)).

On constate ainsi une augmentation de la production hépatique de glucose qui est peu diminuée par l'insuline, contribuant ainsi à l'intolérance au Glucose (75, 78). Ces désordres métaboliques liés à la surnutrition et à l'obésité centrale sont à l'origine du passage de la stéatose hépatique (Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) concernant 15 à 45% de la population dans la société moderne à la stéatohépatite (Non Alcoholic steato-hepatitis – NASH) observée dans 10 à 25% des cas.

- *La diminution de la captation et de l'utilisation musculaire du Glucose*

Le muscle squelettique est le principal utilisateur du glucose sous l'effet de l'insuline, responsable de 75% de la captation périphérique corporelle du glucose (79). En présence d'un excès de substrat lipidique, il existe une compétition avec l'utilisation du Glucose par les cellules musculaires (80), contribuant ainsi à l'hyperglycémie.

Par ailleurs, chez l'obèse, l'excès lipidique au sein des fibres musculaires altère de nombreuses fonctions dont le transport et l'utilisation du Glucose : l'augmentation de la concentration d'AGL et surtout de leur produit d'estérification (DAG) active la Serine/Thréonine Kinase PKC α qui phosphoryle l'IRS-1 sur une Sérine inappropriée, inhibant ainsi sa phosphorylation tyrosinique et l'activation de la Pi3Kinase, empêchant le recrutement des transporteurs de Glucose (Glut-4). La captation du glucose est alors diminuée, de même que la glycogénogénèse et la glycolyse. (figure 2).

Figure 2 : Mécanismes d'induction de l'insulino-résistance dans le muscle par les AGL (cas B) d'après Finelli et al (81)

Cas A : absorption normale du Glucose dans le muscle, par phosphorylation de l'Insulin Receptor Substrate (IRS-1) par une Tyrosine Kinase, conduisant à la translocation du transporteur de glucose (GLUT-4).

Cas B : augmentation du contenu intracellulaire de lipides (FFA/DAG) résultant en la phosphorylation inappropriée de l'IRS-1 sur une sérine, empêchant la phosphorylation sur une tyrosine, et par conséquent, bloquant la translocation de GLUT-4.

1.1.5.3. Les autres mécanismes physiopathologiques de l'insulino-résistance

D'autres mécanismes pro-inflammatoires contribuent à l'insulino-résistance comme le **stress oxydant**. Il s'agit d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres (Reactive Oxygen Species ou ROS) et leur élimination par les systèmes de défense antioxydants en faveur des espèces oxydantes. Les sources de radicaux libres peuvent être endogènes comme les mitochondries. En effet, l'hyperglycémie et l'augmentation des AGL sont à l'origine d'une dysfonction mitochondriale : il en résulte un découplage de la phosphorylation oxydative à l'origine de la production de ROS et conduisant à l'apoptose cellulaire. Les peroxydases, les lipoxgénases et la NADPH oxydase sont d'autres sources endogènes de radicaux libres. Il existe également des sources exogènes de radicaux libres comme les radiations ionisantes, le tabac, certains médicaments et les toxines environnementales (figure 3).

Figure 3 : Facteurs à l'origine du stress oxydant d'après Vincent et al (82)

Le **stress du reticulum endoplasmique (RE)** participe aussi à l'insulino-résistance avec l'incapacité des cellules (hépatocytes aussi bien qu'adipocytes et cellules beta pancréatiques) à déclencher une « unfolded » protein response (UPR) adéquate dans le réticulum : en fait, la cellule est incapable de corriger le défaut de pliage de ses protéines dans le RE ce qui se traduit par une accumulation de protéines chaperonnes comme la Glucose-Regulated Protein78 (GRP78). On observe alors l'activation de 3 voies de signalisation (NF kB, JNK et C/EBP) ayant des conséquences sur le recrutement de cellules inflammatoires, la phosphorylation inadéquate des IRS et l'aggravation de la résistance à l'insuline (figure 4), la lipogénèse et le stress oxydant. Ces processus peuvent conduire à l'apoptose notamment par la voie de C/EBP-homologous protein qui supprime au niveau transcriptionnel Bcl-2 anti-apoptotique (70). Le stress du RE est également responsable d'un dysfonctionnement de la Sarcoplasmic-ER Calcium ATPase-2b (SERCA) avec accumulation cytoplasmique de Ca²⁺ responsable secondairement d'une altération des mitochondries qui se chargent en Calcium.

Figure 4 : stress du RE et insulino-résistance d'après Ozcan et al (83)

L'accumulation de Free Fatty Acid (FFA), Reactive Oxygen Species (ROS), l'hyperglycémie et les facteurs de l'inflammation (TNF- α) dans les hépatocytes et les cellules musculaires sont responsables du stress du Reticulum Endoplasmique (ER) conduisant à un défaut de pliage des protéines (Unfolded Protein Response = UPR). Le défaut de pliage a pour conséquence une activation de la voie JNK et un défaut de phosphorylation de l'IRS, conduisant à l'insulino-résistance.

La dysfonction mitochondriale par perméabilisation de la membrane mitochondriale (ouverture des pores de transition de perméabilité) conduit à la sécrétion de protéines intermembranaires dont le cytochrome C, induisant une cascade d'activation et l'apoptose cellulaire. L'ouverture des pores de transition de perméabilité détruit le potentiel transmembranaire mitochondrial, exacerbant ainsi la production de ROS (figure 5).

Figure 5 : mécanismes de la dysfonction mitochondriale et stress oxydant d'après Farrell et al (70)

L'ouverture des pores de transition de perméabilité de la mitochondrie (MPT = Membrane Permeability Transition) détruit le potentiel transmembranaire mitochondrial, exacerbant ainsi la production de Reactive Oxygen Species (ROS) par une cascade d'activation du Cytochrome c, conduisant à l'apoptose cellulaire ou à la formation de signaux pro-inflammatoires.

En résumé, il apparaît que les conséquences métaboliques de l'obésité ne sont pas uniformes d'un individu à l'autre. L'excès de masse grasse se traduit par des désordres métaboliques variables dépendant de la nature, de la localisation du tissu adipeux et de son impact sur les organes impliqués dans l'homéostasie glucidique (pancréas, muscle et foie). Il semble donc indispensable de mieux caractériser les différents phénotypes d'obésité en fonction de leurs conséquences métaboliques afin de mieux adapter la prise en charge.

1.2. De la chirurgie bariatrique au concept de chirurgie métabolique

1.2.1. Historique et évolution des techniques de chirurgie bariatrique

Les premières interventions chirurgicales pour obésité datent des années 1960 aux Etats-Unis. Elles sont nées du constat que les patients ayant subi d'importantes résections de l'estomac ou de l'intestin grêle perdaient du poids de façon significative (84).

Ainsi, il s'agissait de court-circuits initialement jéjuno-coliques (figure 6) mais malgré une perte de poids massive (85-87), le taux élevé de morbi-mortalité a fait abandonner ce procédé. En effet, ces procédures conduisaient à la perte massive de liquides et d'électrolytes et à une dysfonction hépatique sévère.

Figure 6 : bypass jéjuno-colique (85)

En 1969, Payne et De Wind (88) publient les résultats de leur technique de bypass jéjuno-iléal (figure 7) où le jéjunum est sectionné à 35cm de l'angle de Treitz et le segment proximal anastomosé de façon termino-latérale à l'iléon, 10 cm en amont de la valvule iléo-caecale.

Figure 7 : bypass jéjuno-iléal selon Payne (88)

Les complications étaient également sévères et fréquentes notamment par syndrome de l'anse borgne dû à la stase et à la pullulation microbienne dans l'intestin exclu. Les diarrhées avec hypokaliémies et hypomagnésémie, les dysfonctions hépatiques ainsi que des lithiases urinaires étaient également des problèmes récurrents majeurs.

Les échecs par reflux d'aliments dans l'intestin court-circuité ont fait évoluer la technique : Scott et al en 1971 (89) décrivent un montage où le jéjunum proximal est sectionné à 30 cm de l'angle de Treitz et anastomosé de façon termino-terminale à l'iléon à 15 cm en amont de la valvule iléo-caecale. Le segment proximal de l'iléon court-circuité est anastomosé et drainé dans le côlon (figure 8).

Figure 8 : bypass jéjuno-iléal selon Scott et al (89)

Face aux nombreuses complications de cette technique et pour éviter les complications en rapport avec l'intestin exclu, de nouvelles procédures basées sur le principe de ne priver aucune partie du tube digestif d'un flux intestinal ont été décrites.

Ainsi, Mason (90) décrit en 1969 le bypass gastrique où l'estomac est sectionné dans sa partie proximale, permettant d'obtenir une poche gastrique représentant 10% de son volume, anastomosée de façon latéro-latérale à une anse jéjunale en Oméga (figure 9).

Figure 9 : la première procédure de bypass gastrique selon Mason, avec anse jéjunale en Oméga (90)

Face aux difficultés techniques pour ascensionner l'anse jéjunale et face aux nombreux vomissements bilieux des patients, Griffen décrit en 1977 (91) le bypass gastrique avec Roux en Y (figure 10).

Figure 10 : Bypass gastrique avec anse en Y rétro-colique selon Griffen (91)

D'autres techniques encore plus malabsorptives ont été décrites comme la dérivation bilio-pancréatique en 1979 par Scopinaro (92) (figure 11). Dans cette procédure, on réalise une gastrectomie des 2/3, une anse alimentaire de 1m50 et une anse commune de 1 mètre.

Figure 11 : dérivation bilio-pancréatique selon Scopinaro (d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale EMC)

1 : anse bilio-digestive ; 2 : anse alimentaire ; 3 : anse commune

En raison des nombreuses complications (fistules anastomotiques, ulcères anastomotiques, anémie, dumping syndrome, diarrhées, flatulences...) et des carences que ces techniques

malabsorptives engendraient, des techniques dites restrictives pures se sont développées dans les années 1980.

La première fut la gastroplastie verticale calibrée (GVC) réalisée par Edward Mason (93). Le principe était de réaliser un agrafage vertical de l'estomac au niveau de l'angle de His de façon à confectionner une petite poche gastrique proximale communiquant avec le reste de l'estomac par un orifice calibré par un anneau inextensible (figure 12).

Figure 12: Gastroplastie Verticale Calibrée selon Mason d'après l'EMC

Cette intervention avait néanmoins une morbidité importante et était non réversible.

C'est en 1984 que Kuzmak (94) décrit le procédé de cerclage gastrique dont le but est la réduction du calibre de l'estomac et du volume alimentaire, tout en préservant l'anatomie et en étant réversible. L'anneau, initialement non ajustable a ensuite évolué pour devenir ajustable au moyen d'un ballonnet dont le calibre était modifié par l'injection percutanée d'eau stérile.

Dans les années 1990, le développement de la laparoscopie apporte une révolution dans la chirurgie bariatrique (14). La laparoscopie apporte en effet un gain majeur en terme de réduction de la morbi-mortalité péri-opératoire : le taux de complications notamment respiratoires et pariétales baisse de façon majeure.

En 1993, Belashew décrit la 1^{ère} pose d'anneau par voie coelioscopique (95), avec des résultats rapidement très positifs en terme de perte de poids avec une faible morbidité.

Aux Etats-Unis, dès 1993, Wittgrove (96) décrit le premier bypass gastrique laparoscopique avec Roux en Y, intervention qui a subi de nombreuses modifications jusqu'à devenir

actuellement le *gold standard* de la chirurgie bariatrique en Amérique du nord (figure 13). Cette procédure consiste à réaliser une petite poche gastrique d'environ 35cc anastomosée à une anse alimentaire en Y longue de 120 à 150cm. Outre une perte d'excès de poids moyenne de 65% à 2ans et durable, son efficacité majeure sur les comorbidités et notamment sur le diabète de type 2 explique sa popularité et l'engouement suscité dans le monde médical et scientifique (12, 13). En effet, une rémission précoce du diabète de type 2 est observée dans plus de 75% des cas après bypass gastrique (97).

Figure 13: Bypass gastrique avec Roux en Y d'après l'EMC

1 : anse biliaire ; 2 : anse alimentaire ; 3 : anse commune

En France et comme dans toute l'Europe, la chirurgie bariatrique s'est développée de façon beaucoup plus lente et a donné une place majeure aux anneaux gastriques.

Alors que plusieurs études ont démontré que la prise en charge chirurgicale de l'obésité était supérieure au traitement médical en termes de perte de poids, d'amélioration des comorbidités et de la qualité de vie (11, 13), la perte pondérale obtenue après chirurgie s'est vue accompagnée d'une amélioration significative des co-morbidités, notamment du diabète de type 2 et des autres composantes du syndrome métabolique. Face à ce constat, un engouement croissant pour la chirurgie bariatrique est né aussi bien chez les médecins que chez les chirurgiens. Le nombre des procédures bariatriques a augmenté de façon exponentielle depuis le début des années 2000 (98), grâce notamment au développement de la laparoscopie. Entre 2005 et 2011, le nombre de procédures bariatriques en France a été multiplié par 2,5 et est passé de 12771 à 30 881 procédures annuelles. Avec l'expérience et l'émergence de nouvelles techniques, les pratiques ont également évolué. Alors que la gastroplastie par anneau modulable (GPAM) était la procédure reine au début des années 2000 (plus de 80% des procédures), elle ne représentait plus que moins de 25% des procédures en 2011 en France. L'évolution s'est faite de façon inverse aux USA avec actuellement une diminution du nombre de bypass gastriques réalisés au profit de la GPAM dont le nombre de procédures annuelles sera bientôt équivalent. Ceci s'explique en partie par le fait que l'anneau gastrique LAPBAND® n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché qu'en 2001 par la Food and Drug Administration.

La Sleeve gastrectomy, technique restrictive décrite au début des années 2000 par l'équipe de Marceau et Michel Gagner (99), connaît également une popularité croissante dans le monde. Cette procédure consiste en une résection longitudinale du fundus gastrique avec antrectomie partielle, après calibration du tube gastrique par une sonde de 33 à 37 French (figure 14).

Figure 14 : technique de la Sleeve Gastrectomy d'après l'EMC

Cette procédure relativement « simple » techniquement a été initialement décrite comme une composante puis comme un 1^{er} temps avant une dérivation bilio-pancréatique (BPD) chez des patients à l'IMC > 60 et à haut risque de morbi-mortalité périopératoire (100). Face au constat de son efficacité majeure en termes de perte de poids (60% de Perte d'Excès de Poids rapportée à 2 ans en moyenne), la Sleeve gastrectomy a été proposée dans les années 2005 par certains auteurs comme une procédure bariatrique à part entière (101). Elle a été validée par les chirurgiens en 2009 au 2nd consensus international sur la Sleeve Gastrectomy comme procédure unique bien que récemment, elle n'ait pas obtenu validation auprès de la Food and Drug Administration Américaine qui n'a pas autorisé son remboursement. Bien qu'ayant une efficacité supérieure à la GPAM en terme de perte de poids, sa morbidité est également supérieure avec en moyenne 5% de complications graves rapportées telles que des fistules gastriques hautes et des hémorragies sur la rangée d'agrafes, avec un taux de mortalité inférieur à 0,5% (102). Avec 13 557 procédures réalisées en 2011, elle représente la 1^{ère} technique bariatrique pratiquée actuellement en France soit 43,9% des procédures.

En 2001, Rutledge décrit une nouvelle procédure de bypass gastrique simplifiée (103) , avec une anse en Oméga de 2 mètres et une poche gastrique longue de 20 cm (figure 15).

Figure 15 : Technique du mini-bypass gastrique ou Bypass en Oméga selon Rutledge (103)

Cette technique qui a l'avantage d'être plus rapide (une seule anastomose digestive,) et potentiellement plus facilement réversible ou révisée, gagne en popularité mais reste cependant très controversée. En effet, du fait du montage en Oméga, les patients ont un risque élevé de reflux biliaire (10 à 15%) avec risques d'oesophagite et d'ulcère anastomotique grave et à plus long terme auraient un risque théorique de cancer oeso-gastrique. Sa moindre morbidité et son efficacité constatée sur le diabète de type 2 et la perte de poids la rend cependant légitime pour un certain nombre de chirurgiens notamment chez les patients super obèses, de sexe masculin et à l'obésité androïde ayant de nombreux facteurs de risques cardio-vasculaires et à fort risque de morbi-mortalité péri-opératoire (104).

D'autres procédures, ne rentrant pas dans la pratique courante, ont été décrites et proposées par certains auteurs (105) telles que l'interposition iléale (figure 16).

Figure 16 : technique d'interposition iléale avec Sleeve gastrectomy d'après DePaula et al (105)

Dans cette intervention on prélève, à 50 cm de la valvule iléo-caecale, 150 cm d'iléon que l'on interpose à 30 cm de l'angle duodéno-jéjunal. Ces procédures sont nées de l'hypothèse que l'iléon terminal jouerait un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme glucidique via les cellules L, sécrétant du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1). Rapprocher ces cellules L des stimuli alimentaires serait à l'origine d'une augmentation du GLP1 et d'une amélioration de l'homéostasie glucidique. Ce type de procédure, ciblant surtout le métabolisme glucidique plus que la perte pondérale qui reste faible, est l'illustration même du concept de chirurgie métabolique.

Ainsi, la chirurgie bariatrique est en constante évolution, aussi bien sur le plan quantitatif que qualitatif. Des procédures disparaissent telle que la Gastroplastie Verticale Calibrée (GVC) très pratiquée dans les années 1990, alors que de nouvelles techniques apparaissent telles que la Sleeve gastrectomy et le mini-bypass, en augmentation croissante depuis 2005. Cette évolution se fait au gré des résultats constatés avec l'expérience et le recul, en terme de perte de poids et de résolution des co-morbidités, et au rythme de l'émergence de nouvelles techniques. L'impact de ces techniques sur la résolution du diabète de type 2 n'en reste pas moins l'enjeu principal et est d'intérêt majeur en terme de santé publique, à l'origine du développement de la chirurgie métabolique. Comprendre les mécanismes d'action de ces procédures sur l'amélioration de la résistance à l'insuline est au centre de ce concept de chirurgie métabolique, qui nous conduira peut être à opérer, dans un avenir proche, des patients diabétiques et non obèses.

1.2.2. Rationnel pour la chirurgie bariatrique et résultats pondéraux

L'obésité est une véritable pandémie avec une incidence en constante augmentation à l'échelle mondiale (1). L'obésité est reconnue comme une véritable maladie chronique, entraînant de nombreuses pathologies graves ou co-morbidités que sont principalement le diabète de type II, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnée du sommeil, la dyslipidémie et les pathologies ostéo-articulaires. Elle entraîne une diminution de 10 à 15 ans de l'espérance de vie notamment par l'augmentation du risque de morbidité cardio-vasculaire et de certains cancers. Selon Fontaine et al (3), l'Indice de Masse Corporelle (IMC) serait inversement proportionnelle à l'espérance de vie faisant de l'obésité, en France et comme dans les autres pays, un véritable problème de santé publique étant donné ses conséquences médico-économiques.

Plusieurs études ont démontré que la prise en charge chirurgicale de l'obésité était supérieure au traitement médical en termes de perte de poids mais aussi d'amélioration des co-morbidités et de la qualité de vie. L'étude SOS de Sjöstrom et al et les méta-analyses de Buchwald et Maggard font références (11-13). Une publication récente des résultats de l'étude Suédoise SOS rapporte une diminution du taux de mortalité par IDM divisée par 2 à 10 ans dans le groupe des patients obèses opérés versus ceux ayant bénéficié d'un traitement médical de leur obésité (106).

1.2.2.1. Résultats pondéraux des principales procédures restrictives

Concernant la **Gastroplastie Par Anneau Modulable**, technique qui a pour principal atout sa réversibilité et sa moindre morbidité, et qui a détrôné la Gastroplastie Verticale Calibrée, les résultats en terme de perte pondérale sont très variables. D'une publication à l'autre, la Perte d'Excès de Poids (PEP) moyenne s'échelonne de 25 à 65% à 5 ans selon les séries.

Dans une étude multicentrique, prospective, conduite par notre centre spécialisé de l'obésité (107) sur 262 patients, à 3 ans, l'anneau gastrique MIDBAND entraîne une diminution significative de l'IMC de 41.8 ± 4.2 à 30.7 ± 5.8 kg/m². La perte d'excès de poids et la perte d'excès d'IMC sont respectivement de 61% et de 68%. Une revue de littérature par Tice et al (108) comparant les résultats de l'anneau au Bypass gastrique avec Roux en Y (RYGB) retrouvait une PEP de 48% à 1 an après GPAM. La plupart des études ont montré des effets à court terme. Quelques études récentes ont étudié l'efficacité de l'anneau gastrique à plus de 10 ans. Himpens et al (109) ont publié leurs résultats sur une série de 151 patients sur lesquels un anneau a été posé : 12 ans après la pose, le pourcentage de perte d'excès de poids est de 42.8% et la réduction de l'IMC de 7.8 kg/m². Pour la plupart des auteurs, les résultats à long terme restent décevants avec jusqu'à 40 à 50% d'échecs à 5 ans ou de complications liées à l'anneau (110). Weiss et al ont publié dans le British Journal of Surgery en 2004 un taux de chirurgie de révision après anneau de 20 à 25% (111).

Les résultats de la **Sleeve Gastrectomy** apparaissent meilleurs en terme de perte pondérale. Cette technique relativement récente et qui a maintenant près de 10 ans de recul permet en moyenne une PEP de 60% la 1^{ère} année (112). Quelques séries avec plus de 5 ans de suivi montrent des résultats qui se maintiennent globalement avec une PEP à 5 ans autour de 50% (23, 113, 114).

On constate un engouement majeur des chirurgiens pour cette procédure dont la relative simplicité technique et l'efficacité en termes de perte pondérale sont très attrayantes. Elle a d'autres avantages comme l'absence de nécessité d'une supplémentation vitaminique à vie et la conservation d'un circuit anatomique normal. Bien qu'ayant une efficacité supérieure à la GPAM en termes de perte de poids, sa morbidité est également supérieure avec en moyenne 5% de complications graves rapportées telles que des fistules gastriques hautes et des hémorragies sur la rangée d'agrafes, avec un taux de mortalité de l'ordre de 0,5%.

1.2.2.2. Résultats pondéraux des procédures mixtes, restrictives et malabsorptives

Le **bypass gastrique avec Roux en Y** reste le gold standard aux USA et pour la plupart des centres spécialisés de l'obésité en Europe et dans le monde. Les résultats en termes de perte pondérale restent supérieurs aux techniques restrictives dans les études référentes (12, 13) et des publications récentes (112, 115) bien que certains auteurs montrent que la sleeve gastrectomy permettrait d'obtenir des résultats pondéraux équivalents au bypass gastrique (114, 116, 117). Outre une perte d'excès de poids moyenne de 65 à 70% à 2 ans et durable, son efficacité majeure sur les comorbidités et notamment sur le diabète de type 2 explique sa popularité et l'engouement suscité dans le monde médical et scientifique. Cette perte de poids semble maximale à 2 ans, avec un léger rebond pondéral d'une dizaine de kg après 3 ans jusqu'à stabilisation. Obeid et al ont récemment publié les résultats à 6 ans de leur série de RYGB et retrouvent 65% de PEP, résultats qui semblent donc se maintenir dans le temps (118).

Le **bypass en Oméga** bien qu'encore controversé semble efficace en terme de perte de poids. Les résultats d'une première série de bypass en Oméga publiée avec maintenant 10 ans de recul rapportent une efficacité en terme de perte de poids équivalente voire supérieure au RYGBP avec une meilleure faisabilité (119) : Lee et al rapportent une PEP de 72,9% à 5 ans dans le groupe mini-bypass versus 60,1% dans le groupe RYGB. Le taux de complications majeures semblait moindre dans le groupe mini-bypass (1.8%) que dans le groupe RYGB (3.2%) bien que non différent significativement ($p=0.07$), mais la morbidité à distance notamment concernant les conséquences du reflux biliaire reste sous évaluée. Noun et al (120) rapportent une PEP de 68% à 5 ans avec un taux de suivi de 70%. Notre équipe a récemment rapporté une meilleure perte de poids 1 an après bypass en Oméga (76.3% de perte d'excès d'IMC) comparé au RYGBP (60%) avec une efficacité métabolique similaire (121).

La **dérivation bilio-pancréatique (BPD)** reste la technique la plus efficace en terme de perte pondérale. Dans la métaanalyse de Buchwald (13), la PEP est de 72.09% à 2 ans, supérieure aux techniques restrictives et au RYGB. Dans la métaanalyse de Maggard (12), la perte de poids en kg à plus de 36 mois de suivi est de 53.1kg, supérieure également à toutes les autres techniques.

1.2.3. Impact sur les co-morbidités en lien avec l'obésité

L'étude SOS et les 2 méta-analyses de Buchwald, bien que rétrospectives, font références (11, 13, 97): elles ont démontré l'amélioration des principales co-morbidités en lien avec l'obésité après chirurgie bariatrique. Les taux de résolution des co-morbidités apparaissent cependant variables en fonction de plusieurs facteurs parfois discutés, comme l'importance de la perte pondérale, le type de technique chirurgicale et l'ancienneté de la pathologie (tableau 4). Ainsi, la perte pondérale ne serait pas le seul facteur influençant les résultats.

Tableau 4 : évolution des co-morbidités à 1 an et à plus de 3 ans (long terme) après chirurgie bariatrique, d'après une revue de la littérature par Rizzello et al (122)

	LAGB		RYGBP		BPD-DS		LSG	
	1 year	Long term	1 year	Long term	1 year	Long term	1 year	Long term
% EWL	48	42.1	75	69	55	80	57.7%	66%
Hypertension	55%	56%	46%	81%	52.9%	40%	62.5%	85.7%
T2DM	58%	50%	72%	82%	74%	90%	76.9%	83%
Dyslipidemia	42%	40%	65%	40%	64.9%	44%	34%	80%
OSAS	45%	46%	75%	60%	44%	52%	56.2%	66%

1.2.3.1. Résolution du diabète de type 2

L'obésité et le diabète de type 2 sont étroitement liés : la plupart des patients diabétiques de type 2 ont un BMI>30, avec une obésité abdominale corrélée à l'insulino-résistance et à l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Récemment, 2 études prospectives randomisées ont démontré la supériorité de la chirurgie sur le traitement médical intensifié pour améliorer le contrôle glycémique, permettant de réduire voir supprimer les Anti-Diabétiques Oraux (ADO) et/ou l'insulinothérapie (15, 16). Ainsi, en 2010, l'American Diabetes Association a inclus la chirurgie bariatrique dans ses recommandations thérapeutiques pour les patients obèses sévères ($35 < \text{IMC} < 40$) diabétiques, mal contrôlés par les règles hygiéno-diététiques et le traitement médical (17). Plus récemment, l'International Diabetes Federation a statué que les patients avec un IMC >30 et un DT2 très déséquilibré malgré le traitement médical optimisé ($\text{HbA1c} > 7.5\%$) étaient éligibles pour une chirurgie bariatrique (123) (tableau 5).

Tableau 5 : IDF statement for Obese Type 2 Diabetes (123)

BMI range	Eligible for surgery	Prioritized for surgery
< 30 kg/m ²	No	No
30–35 kg/m ²	Yes—conditional‡	No
35–40 kg/m ²	Yes	Yes—conditional‡
> 40 kg/m ²	Yes	Yes

‡HbA_{1c} > 58 mmol/mol (7.5%)

En effet, la résolution précoce du diabète et la preuve de l'implication du tube digestif comme régulateur majeur du métabolisme suggèrent que des mécanismes probablement indépendants de la perte de poids pourraient être impliqués dans la rémission du diabète pour certaines techniques bariatriques impliquant un court-circuit gastro-intestinal. Plusieurs hypothèses ont été avancées parmi lesquelles des changements hormonaux et de la flore digestive. En effet, la métaanalyse de Buchwald a montré des différences d'efficacité significatives entre les différentes techniques bariatriques dans le contrôle métabolique (97). D'autres auteurs suggèrent que les différences d'efficacité métabolique pourraient être dues à une différence d'efficacité en termes de perte pondérale: en effet, Schauer et al (15) qui ont comparé les effets du RYGBP et de la sleeve gastrectomy (sans modification du circuit anatomique) ont montré des résultats similaires sur la perte pondérale et la rémission du DT2 à 1 an, respectivement 42% et 37% de rémission. Ainsi, près de 60% des diabétiques de type 2 n'étaient pas en rémission à 1 an.

Mingrone et al (16), dans leur étude prospective randomisée comparant le traitement médical optimisé au RYGB et à la BPD retrouvent des taux de rémission du DT2 respectivement de 0% versus 75% et 95%. Les auteurs concluent que l'IMC initial et la perte pondérale ne sont pas prédictifs de l'amélioration de l'équilibre glycémique.

Kashyap et al (124), dans une étude randomisée ont comparé les effets sur le contrôle glycémique de 60 patients diabétiques répartis en 3 groupes: un groupe opéré de RYGB, versus un groupe de sleeve gastrectomy et un groupe traité médicalement. Les auteurs ont constaté une amélioration de la tolérance au Glucose et de la fonction des cellules Béta pancréatiques plus spécifiquement dans le groupe RYGB, évoquant l'impact de cette chirurgie sur la diminution de la graisse abdominale, à l'origine de la physiopathologie du syndrome métabolique.

Ainsi, force est de constater que les facteurs prédictifs de la rémission du DT2 après les procédures bariatriques les plus populaires restent mal connus et à définir.

1.2.3.2. Résolution de l'Hypertension Artérielle (HTA)

Dans une récente étude, Hinojosa (125) a montré qu'un an après RYGB, 46% des patients étaient totalement guéris de leur HTA et que 19% étaient améliorés avec une réduction de leur traitement anti-hypertenseur. Cette amélioration semblait corrélée à la perte pondérale. Les patients guéris avaient également une HTA moins ancienne que les patients non guéris (53 versus 95 mois). Même chez les patients de plus de 60 ans, ou la perte pondérale était moindre, l'amélioration de l'HTA était observée dans le groupe RYGB dans l'étude de Dunkle-Blatter (126) alors que cette amélioration n'était plus observée après 6 à 8 mois dans l'étude SOS qui incluait seulement 13.2% de RYGB (11).

1.2.3.3. Résolution des dyslipidémies

Dixon (127) a montré une amélioration du profil lipidique après perte de poids successive à la GPAM. Nguyen, dans une étude sur les RYGB, a retrouvé pour 82% des patients opérés, l'absence de médication hypolipémiante à 1 an de l'intervention (128) : avec 66% de perte d'excès d'IMC (« Excess BMI Loss » = EBL) moyenne à 1 an, on constate une diminution de 31% des LDL, de 39% des HDL et de 63% des TG. Cette amélioration de la dyslipidémie est corrélée à l'amélioration de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

1.2.3.4. Résolution du Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS)

La sévérité de l'Index Apnée Hypopnée (IAH) est directement corrélée aux modifications de poids. Lorsque la perte de poids est obtenue par chirurgie bariatrique, une baisse de l'IAH est également observée. Une large méta-analyse publiée en 2004, portant sur des patients obèses opérés, suggère une rémission du SAS dans 80 % des cas (13). Une autre revue de la littérature réalisée en 2013, incluant des patients opérés et quel que soit la procédure bariatrique, retrouve un SAS chez 11% des patients initialement. L'indice de masse corporel initial moyen était de 48 kg/m² et la perte d'excès de poids de 68%. Une résolution ou amélioration du SAS était constatée chez 88 % des patients (129). Cependant, les différentes

études incluses dans ces revues de la littérature ont utilisé des critères diagnostics du SAS très variables. Une étude récente par Dixon et al (130) a évalué de manière randomisée et contrôlée, l'effet d'une chirurgie par anneau gastrique ajustable comparé à l'effet d'un traitement conventionnel par modification des habitudes de vie chez 60 patients obèses qui présentaient un SAS, avec un suivi à 2 ans. La perte de poids a été de 27,8 kg dans le groupe opéré versus 5,1 kg dans le groupe contrôle. Dans chacun des groupes, l'IAH s'est amélioré de manière significative passant de 65 à 39,5 événements/h dans le groupe opéré versus 57,2 à 43,2 événements/h dans le groupe conventionnel.

Enfin malgré la réduction significative de l'IAH grâce à la perte de poids, il arrive dans un nombre non négligeable de cas que l'IAH reste supérieur à 15 événements/h : dans une méta-analyse récente portant sur 359 sujets, la chirurgie de l'obésité permettait une réduction de l'IAH de 34 événements/h en rapport avec une baisse de l'IMC de 16 kg/m² mais sans rémission complète du SAS dans la plupart des cas (131).

Une perte de poids, obtenue médicalement ou chirurgicalement, permet donc de réduire significativement la sévérité de l'IAH, sans toutefois permettre une guérison systématique du SAS. Or la présence d'un SAS est susceptible de minimiser les effets pondéraux de ces prises en charge.

1.2.3.5. Impact sur la fonction rénale

Le surpoids et particulièrement l'accumulation de graisse viscérale inflammatoire sont des facteurs de risque indépendant de maladie rénale chronique dont le mécanisme reste mal connu. Des données cliniques et expérimentales suggèrent que l'obésité pourrait conduire à une hyperfiltration glomérulaire et à une microalbuminurie (132). La dyslipidémie, l'hyperinsulinémie et l'augmentation des taux de Leptine et d'angiotensine en lien avec l'obésité pourraient contribuer à l'altération de la fonction glomérulaire (133). La chirurgie bariatrique résultant en une perte de poids massive, en parallèle avec une amélioration de l'hypertension artérielle, du DT2 et de la dyslipidémie apparaît être efficace dans l'amélioration de la fonction rénale (134). Dans une étude prospective incluant 61 patients obèses ayant bénéficié d'un bypass gastrique, Navarro-Diaz et al (132) ont montré une diminution significative de l'hyperfiltration et de l'albuminurie à 2 ans de la chirurgie. Les auteurs constataient une amélioration de la fonction rénale principalement dans la 1^{ère} année post-opératoire, la corrélant à l'impact de la perte de poids majoritaire dans cette 1^{ère} année.

Outre l'impact de la perte pondérale, le constat que la graisse péri-rénale possède les caractéristiques inflammatoires de la graisse viscérale et qu'elle partage une vascularisation commune avec le cortex rénal suggère la possibilité d'interactions fonctionnelles. L'influence chronique de la graisse péri-rénale sur les reins au cours de l'obésité pourrait aboutir à une altération de la filtration glomérulaire, qui serait améliorée lors de la fonte de la graisse viscérale après chirurgie bariatrique. Ainsi, d'autres facteurs que la perte pondérale, notamment par le biais des adipokines, sembleraient intervenir dans l'amélioration de la fonction rénale après chirurgie bariatrique (135).

1.2.3.6. Impact sur la Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH)

L'association obésité, DT2 et stéatose hépatique est reconnue depuis longtemps, suite au constat de la forte prévalence de cirrhose chez les diabétiques. Le terme de « Non-Alcoholic Fatty Liver Disease » désigne les foies gras associés au syndrome métabolique, chez des patients en surpoids avec une obésité centrale. Ce terme regroupe différents stades de dégénérescence grasseuse du foie, allant de la simple stéatose, à la stéatose avec fibrose portale et péricusinoïdale centrolobulaire, et à la NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis). La NASH associe stéatose, inflammation lobulaire et ballonnement hépatocytaire pouvant progresser dans près de 20% des cas vers une cirrhose avec risque augmenté de carcinome hépato-cellulaire (70). Plusieurs études comportant l'analyse anatomopathologique de biopsies hépatiques réalisées en peropératoire puis à distance de bypass gastriques ont rapporté une nette amélioration histologique avec régression de la NASH dans plus de 90% des cas (136-138). Dans une récente étude prospective incluant 26 patients ayant bénéficié d'un bypass gastrique avec biopsies hépatiques peropératoires suivies d'un contrôle par ponction-biopsie hépatique percutané dans un délai moyen de 16.3 (+-3) mois, Vargas et al (139) ont rapporté une régression significative du taux de NASH passant de 96% des patients à 15.3% après bypass gastrique ($p < 0.001$). Les auteurs rapportent de meilleurs résultats que ceux obtenus avec les techniques restrictives pures (140) suggérant un effet plus important des techniques mixtes sur la perte pondérale et plus durable. La présence de scores histologiques élevés de stéatose et fibrose hépatique en per-opératoire étaient prédictifs de la persistance d'une fibrose sur les biopsies post-opératoires.

1.2.3.7. Impact sur le risque cardio-vasculaire

Récemment, Sjoström et al (106) ont montré que la chirurgie bariatrique était associée à une diminution significative de décès de cause cardiovasculaire et à un moindre risque d'accident cardiovasculaire comparé au traitement médical de l'obésité. Dans cette étude de cohorte prospective comparant la survenue d'évènements cardiovasculaires dans un groupe de 2010 obèses opérés et appariés à un groupe de 2037 obèses traités médicalement, les auteurs ont mis en évidence que l'amélioration du risque cardio-vasculaire au-delà de 10 ans nécessitait une perte de poids conséquente (10 à 40 kg) ne pouvant pas être obtenue par les règles hygiéno-diététiques seules. Cependant, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence d'association significative entre la perte de poids et les évènements cardio-vasculaires, suggérant ainsi des effets de la chirurgie bariatrique qui seraient indépendants de la perte de poids. Dans cette étude, une insulïnémie initiale plus élevée était associée de façon significative à de meilleurs résultats de la chirurgie bariatrique en terme de réduction des évènements cardio-vasculaires, suggérant que l'insulïnémie haute serait un meilleur critère de sélection pour la chirurgie bariatrique que l'IMC initial. Dans une revue de la littérature faite par Athyros et al (141), ayant analysé les études publiées dans Medline de 1990 à 2010, les auteurs concluent que le mécanisme principal de réduction du risque cardio-vasculaire en lien avec la perte de poids secondaire à une chirurgie bariatrique est l'amélioration des comorbidités. Ainsi, la perte de poids ne semble pas expliquer à elle seule l'amélioration des risques cardio-vasculaires. Dans cette revue, les auteurs rapportent plusieurs études montrant l'amélioration des marqueurs de l'inflammation, de la dysfonction endothéliale et de l'athérosclérose après chirurgie bariatrique (142, 143).

1.2.4. Hypothèses concernant les mécanismes d'action de la chirurgie sur les désordres métaboliques

Depuis que Pories (144) en 1987 a publié le premier les effets majeurs de la chirurgie et notamment du bypass gastrique sur l'amélioration de l'équilibre glycémique, de nombreuses études ont démontré l'efficacité de la chirurgie sur la résolution du diabète de type 2 et sur l'amélioration des paramètres métaboliques. Les 1ères études qui font références sont rétrospectives et datent de 2004 (11, 13), avec des résultats récemment confirmés par 2 études prospectives ayant démontré la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical optimisé pour la résolution du DT2 (15, 16). Plusieurs hypothèses pour expliquer les

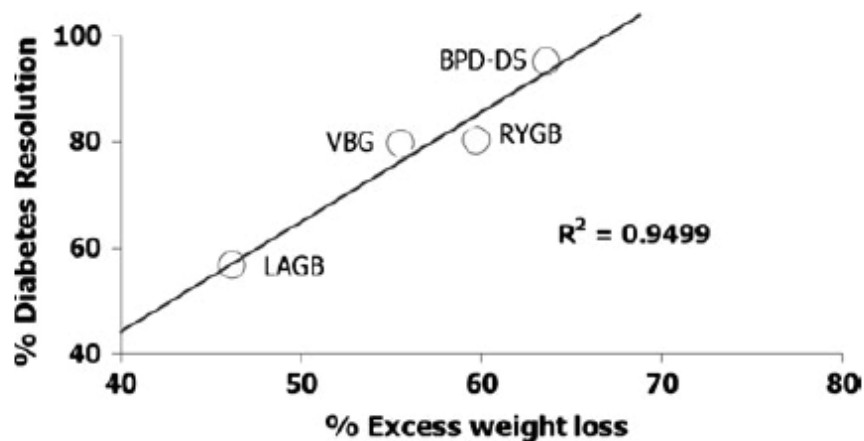
mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique notamment concernant l'amélioration du diabète de type 2 ont été formulées, conduisant à penser que ces mécanismes sont probablement multiples et synergiques (131).

1.2.4.1. Rôle de la perte de poids

Les 1ères hypothèses avancées concernant l'amélioration du diabète après chirurgie bariatrique soutiennent le **rôle majeur de la restriction calorique et de la perte de poids**. Ces hypothèses sont communes aux techniques restrictives et mixtes, où le fait de restreindre l'apport calorique retentit sur le métabolisme glucidique. Willi et al (145) ont précédemment démontré que le régime hypocalorique améliorait de façon significative le Diabète de type 2 chez l'enfant.

En effet, on observe une amélioration du métabolisme glucidique après chirurgie restrictive pure de type anneau gastrique (146), de même qu'après bypass gastrique et Sleeve gastrectomie où il existe un rôle purement mécanique du volume de la poche gastrique et/ou de la taille de l'anastomose gastro-jéjunale. Dixon et al (147) ont démontré dans un essai randomisé que la rémission du diabète de type 2 était 5.5 fois supérieure dans le groupe d'obèses ayant bénéficié d'un anneau gastrique comparé au groupe non opéré, en parallèle avec une perte de poids significativement supérieure dans le groupe opéré. Plusieurs études ont suggéré que l'efficacité métabolique des différentes interventions serait corrélée avec leur efficacité pondérale (figure 17), remettant ainsi en cause le rôle propre de la technique chirurgicale (148).

Figure 17 : corrélation linéaire entre le % de rémission du Diabète de type 2 et l'importance de la perte de poids fonction de la technique (Busetto et al (148))



Dans une étude prospective randomisée comparant l'amélioration du métabolisme glucidique après bypass gastrique (n=13) et Sleeve gastrectomie (n=14), Peterli et al ont montré des résultats similaires avec une augmentation précoce de l'insulinémie, du GLP1 et du PYY dans les 2 groupes (22). Les auteurs, outre l'impact des modifications des hormones digestives, impliquent dans l'amélioration de l'homéostasie glucidique le rôle de la restriction de l'apport calorique. En effet, après une Sleeve gastrectomie comme après un bypass gastrique, les repas sont nettement diminués et la balance énergétique devient négative, les apports étant inférieurs à la dépense énergétique. Ainsi les cellules Béta Pancréatiques sont mises au repos, en parallèle avec une amélioration de l'insulino-résistance suivi d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par la perte de poids.

Le rôle bénéfique de la **malabsorption des graisses** a été également suggéré par quelques études qui ont démontré l'amélioration de la sensibilité à l'insuline après court-circuit gastrique comparé aux patients avec la même perte pondérale obtenue par traitement médical et appareillés sur l'IMC (149).

1.2.4.2. Impact de la composition corporelle et de la répartition du Tissu adipeux

L'obésité centrale avec accumulation de graisse viscérale sécrétant des adipokines pro-inflammatoires, de même que la quantité de masse musculaire par sa capacité d'absorption de la charge en Glucose, influencent la sensibilité à l'insuline (45). Dès les années 1950, Jean Vague (29) distinguait l'obésité androïde de l'obésité gynoïde et avait montré que l'obésité

abdominale était associée à un sur-risque de diabète, d'athérosclérose et de goutte. Des données de la littérature suggèrent que l'accumulation de graisse viscérale augmente la concentration d'Acide Gras Libres (AGL) dans la veine porte, résultant en une diminution de la sensibilité à l'insuline (150). De plus, l'accumulation d'AGL dans la veine porte augmente la synthèse et l'excrétion de Glucose et de TG dans le foie (151) et diminue l'utilisation du glucose par le muscle, contribuant à l'insulino-résistance (80). Le muscle a en effet un rôle majeur dans la consommation de glucose potentialisée par l'insuline, et la masse musculaire influence donc la sensibilité à l'insuline par sa capacité de captation du glucose (152). Ainsi, Kim et al (45) ont montré que le ratio masse grasse viscérale à l'ombilic / masse musculaire à mi-cuisse était corrélé positivement à l'insulino-résistance. Après chirurgie bariatrique, la fonte de la masse grasse en parallèle avec la fonte de la masse maigre est corrélée à une baisse de la dépense énergétique totale. La fonte prédominante de la masse grasse viscérale pourrait contribuer à améliorer la résistance à l'insuline. En effet, après chirurgie bariatrique, plusieurs auteurs ont mis en évidence l'amélioration de l'inflammation chronique de bas grade en rapport avec une modulation de la sécrétion des adipokines par le tissu adipeux viscéral (46). Appachi et al (53) ont montré dans une étude observationnelle que l'adiponectine était augmentée de façon significative 6 mois après bypass gastrique ou sleeve gastrectomie, de même que le HDL cholestérol alors que les TG et le ratio leptine/adiponectine étaient diminués de façon significative. Une étude randomisée réalisée par Dillard et al (153) comparant un groupe de bypass gastriques à un groupe de bypass associés à une omentectomie systématique, a montré une nette amélioration de l'homéostasie glucidique, du taux de lipides et du profil d'adipokines dans le groupe avec omentectomie, suggérant que l'ablation spécifique de la graisse viscérale conduisait à un bénéfice métabolique certain. Par ailleurs, Blüher et al (154) a rapporté une diminution de 71.5% de la quantité de graisse abdominale évaluée par IRM après Sleeve gastrectomy, semblant en faveur de l'importance de la fonte graisseuse viscérale après chirurgie, ce qui pourrait ainsi expliquer l'amélioration de l'inflammation chronique de bas grade et de l'insulino-résistance. Si l'intérêt de maintenir une quantité de masse maigre importante dans la période post-opératoire pour maintenir une perte de poids suffisante a été rapportée par quelques auteurs (155, 156), peu d'études ont démontré l'impact de la masse maigre initiale sur la perte de poids et l'amélioration des paramètres métaboliques après chirurgie.

1.2.4.3. Rôle du tube digestif et des hormones digestives : les incrétines

Outre l'impact de la perte de poids dans l'amélioration des désordres métaboliques après chirurgie, le constat d'une amélioration très rapide de la glycémie et de l'insulinémie dans les jours suivant un bypass gastrique, bien avant une perte pondérale significative, a conduit à proposer d'autres hypothèses concernant les mécanismes d'amélioration de l'homéostasie glucidique : en effet plusieurs auteurs (18, 19, 144) ont mis en évidence une amélioration très précoce du diabète de type 2 après bypass gastrique, non retrouvée après des procédures restrictives pures telles que l'anneau gastrique et la GVC, suggérant que l'amélioration de l'insulino-résistance pourrait être indépendante de la perte de poids.

Les 2 principales hypothèses propres aux techniques mixtes qui ont été avancées pour expliquer l'amélioration rapide la glycémie et de l'insulinémie après chirurgie, bien avant une perte de poids significative (20, 157-159), sont en faveur du **rôle majeur de l'intestin** et des modifications de sécrétions d'hormones digestives :

- Rôle de l'arrivée rapide des aliments dans l'iléon terminal, déclenchant un stimuli précoce des cellules L de l'intestin distal avec augmentation de la production de Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1), Polypeptide YY (PYY) et de l'Oxyntomoduline (« hindgut hypothesis »). La figure 18 représente les lieux de sécrétion des hormones digestives impliquées dans le contrôle glycémique et de la prise alimentaire.
- Rôle de l'exclusion de l'intestin proximal (« foregut hypothesis »), qui corrigerait le dysfonctionnement du système incrétine / anti-incrétine, propre aux diabétiques.

Figure 18 : les différents lieux de sécrétion des incrétines d'après Murphy et al (160)

En effet, Rubino et Marescaux ont publié en 2004 les résultats d'une étude expérimentale consistant à réaliser des bypass gastro-jéjunaux en préservant le volume gastrique, et donc sans caractère restrictif, chez des rats non obèses et diabétiques de type 2 (Goto-Kakizaki) (161). Ils ont constaté un meilleur contrôle de la glycémie dans le groupe des rats opérés, comparé au groupe des rats ayant perdu plus de poids par restriction calorique ou traitement avec Rosiglitazone. Ces effets impliquent des hormones digestives telles que le GLP1 et le Glucose-dépendant Insulinotopic Polypeptide (GIP) qui potentialisent la sécrétion d'insuline

de façon glucose dépendante et qui sont responsables de 70% de la sécrétion post-prandiale d'insuline. Ces effets spécifiques des hormones digestives se traduisent par le fait que l'administration orale de Glucose s'accompagne d'une sécrétion d'insuline 2 à 3 fois supérieure à la même charge glucidique administrée par perfusion intraveineuse et sont regroupés sous le nom **d'effet incrétines (162)**.

La 1^{ère} hypothèse (« Hindgut hypothesis ») défend le rôle des incrétines et notamment du GLP1 sécrété par les cellules L majoritaires dans l'iléon distal et le côlon. Ainsi, la stimulation précoce de ces cellules par les nutriments après RYGB, BPD/DS serait à l'origine d'une augmentation du GLP1 et par conséquent d'une augmentation de la sécrétion d'insuline (158). Cette hypothèse semble renforcée par l'interposition iléale qui provoque un contact très précoce des aliments avec l'iléon interposé, site de production du GLP1. Or la tolérance au Glucose semble améliorée après interposition iléale, en lien avec une nette augmentation de la sécrétion de GLP1, PYY et de Glucagon (163, 164).

La 2^{ème} hypothèse de « l'intestin proximal » (« foregut hypothesis ») sous-tend que l'exclusion du duodénum et du jéjunum proximal du contact alimentaire préserverait d'une cascade de signalisation à l'origine de la résistance à l'insuline. En effet, Rubino et al (165) ont démontré dans un modèle de rat diabétique que le bypass duodéno-jéjunal permettait de contrôler le diabète alors qu'une restauration du circuit anatomique normale s'accompagnait d'une réapparition du diabète. Cette amélioration de la tolérance au glucose après exclusion duodénale serait propre aux diabétiques car non observée chez des rats contrôles opérés et non diabétiques suggérant qu'un mécanisme de signalisation gastrointestinale aberrant serait propre à l'état diabétique. C'est la **théorie des anti-incrétines** selon laquelle l'intestin proximal sécréterait des facteurs contrebalançant l'action des incrétines et serait à l'origine, chez les diabétiques avec un déséquilibre en faveur de ces anti-incrétines, d'une diminution de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

Plusieurs études ont par ailleurs confirmé l'effet endocrine des courts-circuits gastro-intestinaux de type RYGB et BPD (158, 166). Les auteurs ont montré une augmentation de l'adiponectine et une amélioration de la sensibilité à l'insuline après chirurgie. Les taux plasmatiques de leptine et d'insuline diminuent, le peptide YY et l'oxyntomoduline impliqués dans le contrôle de l'appétit augmentent après chirurgie (167).

Des données récentes ont également montré que la Sleeve gastrectomy, technique dite restrictive, est associée à un taux élevé de résolution du diabète de type 2 de même que les

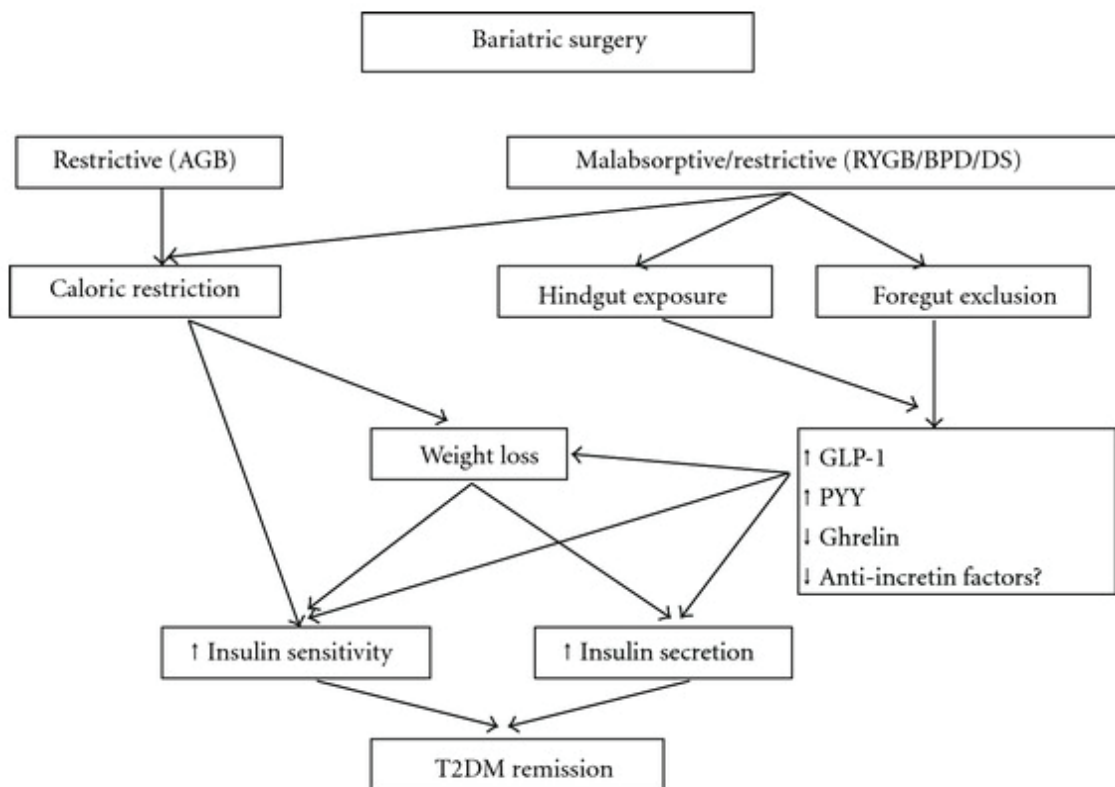
autres co-morbidités (HTA, hyperlipidémie, SAS). Certaines études ont également montré des taux de rémission du DT2 équivalents au RYGB (22, 24, 168). Karamanakos et al (169), dans une étude prospective randomisée a comparé les effets du RYGB à la SG : les résultats montrent une augmentation similaire des taux de PYY dans les 2 groupes, suggérant que la SG a également un rôle endocrine. La SG ne serait donc pas qu'une simple procédure restrictive mais elle impliquerait également un mécanisme hormonal dans la perte de poids et l'amélioration du DT2. La diminution nette du taux de Ghreline après SG atteste de ce rôle endocrine et joue un rôle majeur dans la perte pondérale par un meilleur contrôle de l'appétit. La Ghreline est en effet une hormone orexigénique qui agit via l'axe entéro-cérébral et stimule l'appétit. La Ghreline renforce également la motricité intestinale et la vidange gastrique, responsable d'une hyperglycémie, et agit via l'axe entéro-insulaire en inhibant la sécrétion d'insuline. Elle est sécrétée principalement par le fundus gastrique, l'antrum et le duodénum. La suppression d'une grande partie du fundus gastrique dans la technique de SG et l'exclusion d'une grande partie de l'estomac, qui n'a plus de contact alimentaire, après RYGB pourraient expliquer cette baisse de la Ghreline. A l'inverse, un taux de Ghreline augmenté a été constaté après des procédures bariatriques restrictives pures comme la Gastroplastie Par Anneau Modulable (GPAM) et la Gastroplastie Verticale Calibrée (GVC) (170, 171). Fruhbeck et al (172) ont observé une baisse de la ghreline après bypass gastrique et son augmentation après GPAM ou après une perte de poids secondaire à un régime.

La leptine qui est une hormone produite par le tissu adipeux évolue également après chirurgie bariatrique, quelle que soit la procédure. Cette hormone reflète essentiellement la quantité de masse grasse et est donc plus élevée chez l'obèse ; Ochner et al (20) dans une revue de la littérature sur les modifications hormonales après chirurgie bariatrique constatent que les principales études rapportent une baisse du taux basal de leptine quel que soit le type de procédure bariatrique (restrictive ou malabsorptive), en relation avec la perte de poids. La Leptine a un rôle dans le contrôle de l'appétit, elle agit sur les centres hypothalamiques du système nerveux central et a un effet anorexigène. La baisse du taux de leptine et par conséquent le moindre contrôle de la prise alimentaire pourrait expliquer en partie la tendance à la reprise pondérale à long terme après chirurgie.

Bose et al (173) ont proposé un modèle explicatif des mécanismes impliqués dans la résolution du DT2 après chirurgie bariatrique (figure 19), en intriquant les différentes hypothèses précédemment exposées : le rôle du tube digestif (iléon terminal et jéjunum

proximal) dans les court-circuits gastro-intestinaux, le rôle des incrétines, le rôle de la perte de poids commun aux différentes procédures.

Figure 19 : modèle explicatif des mécanismes impliqués dans la résolution du DT2 après chirurgie bariatrique d'après Bose et al (173)



1.2.4.4. L'augmentation de la masse cellulaire Béta

Face à des données de la littérature parfois contradictoires et controversées, différentes hypothèses autres que celles de la perte de poids et du rôle des incrétines ont été avancées plus récemment pour expliquer l'amélioration de l'homéostasie glucidique après court-circuit gastrique.

Après chirurgie bariatrique et notamment après RYGBP, certains auteurs ont constaté une **restauration de la masse des cellules Béta** par prolifération, néoformation et réduction de l'apoptose (174). Les quelques cas d'hypoglycémies hyperinsulinémiques observées après

RYGBP sont en faveur de cette hypothèse : Service GJ et al (175) ont décrit 6 cas de nésioblastose 1 an après RYGBP : les patients ont eu une exploration chirurgicale du pancréas associée à des dosages insulinémiques dans les veines sus-hépatiques à la recherche du territoire pancréatique source de l'hyperinsulinisme. Tous les patients bénéficièrent d'une résection pancréatique dont l'analyse histologique montra un aspect de nésioblastose correspondant à de multiples foyers hyperfonctionnels correspondant à des insulinomes fonctionnels. L'étiologie de la nésioblastose post-bypass gastrique est encore inconnue chez l'homme : alors que le rôle trophique du GLP1 sur les cellules Béta a été démontré chez le rongeur (176), la question de l'effet éventuel de la sécrétion de GLP-1 favorisée après la chirurgie bariatrique sur la croissance des îlots pancréatiques bêta se pose chez l'homme.

1.2.4.5. L'activation de la néoglucogénèse intestinale

Le rôle de la néoglucogénèse intestinale activée par le court-circuit gastro-intestinal a également été récemment démontré dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (177). Dans une étude comparant 3 groupes de souris (15 souris opérées d'un anneau gastrique, 15 souris opérées d'une gastroentéroanastomose (GEA) et 15 souris contrôle nourries avec un régime « high-fat », les auteurs ont démontré que la néoglucogénèse intestinale était activée dans le groupe GEA (surexpression de la Glucose 6 Phosphatase et de la PEPCK). Cette néoglucogénèse intestinale était à l'origine d'une meilleure sensibilité porto-hépatique au Glucose (« Glucose sensor »), diminuant la production hépatique de Glucose et améliorant la sensibilité à l'insuline du foie. Ainsi, les auteurs concluent que le bypass gastrique modifie rapidement la sensibilité à l'insuline et la production de glucose hépatique, diminue la prise alimentaire, indépendamment de la perte pondérale et de l'action du GLP1, soutenant le rôle majeur de l'activation de la néoglucogénèse intestinale dans l'homéostasie glucidique et le contrôle de la prise alimentaire.

1.2.4.6. Le microbiote intestinal

Une autre hypothèse intéressante est liée aux modifications induites par le court-circuit digestif sur le **microbiote intestinal** et sur l'absorption des lipides avec des conséquences sur

les phénomènes inflammatoires. En effet il a été montré que les Bacilles Gram Négatif (BGN) de la flore intestinale pouvaient libérer dans la circulation des endotoxines qui sont les lipopolysaccharides (LPS) de la paroi bactérienne (178, 179). Ces endotoxines sont à l'origine de la sécrétion de cytokines inflammatoires par des tissus cibles qui sont le tissu adipeux et le foie. Or plusieurs travaux récents ont montré qu'une diminution de l'absorption intestinale des lipides pourrait permettre de réduire l'endotoxémie post-prandiale (180, 181). Plusieurs études chez l'homme ont déjà démontré une corrélation positive entre lipides ingérés, endotoxémie, diabète et inflammation (182). Le bypass gastrique entraînant d'importantes modifications du microbiote diminuerait l'absorption des lipides et l'inflammation chronique de bas grade en lien avec l'obésité. La baisse de l'inflammation chronique en lien avec la réduction de la lipémie post-prandiale permettrait d'améliorer la sensibilité à l'insuline et les paramètres métaboliques. Une récente étude de Furet et al (21) a démontré une augmentation de l'espèce *Faecali bacterium prausnitzii* dans la flore intestinale après bypass gastrique : cette bactérie serait directement liée à la diminution de l'inflammation chronique de bas grade et négativement corrélée au diabète, indépendamment de l'apport calorique. Dans cette étude, les auteurs constataient également une augmentation du ratio bacteroidetes/firmicutes, déjà observées auparavant en cas de perte pondérale, mais cette baisse apparaissait hautement corrélée à l'apport calorique. Ainsi, il semble que les composantes du microbiote intestinal changent effectivement après RYGB et que certaines espèces impacteraient directement l'état d'inflammation chronique et l'homéostasie glucidique.

1.2.4.7. La modification du cycle entéro-hépatique des acides biliaires

La **modification du cycle entéro-hépatique des acides biliaires** est une autre théorie avancée dans l'amélioration du métabolisme glucidique et lipidique après RYGBP. Les acides biliaires sont reconnus comme des modulateurs du métabolisme énergétique augmentant la dépense énergétique totale, et sont corrélés positivement à la sensibilité à l'insuline et négativement à la glycémie. Patti et al (183) ont en effet démontré que les patients ayant bénéficié d'un RYGBP ont un taux d'acide biliaire 2 fois supérieur aux groupes contrôles et que ces taux étaient inversement corrélés à la glycémie post-prandiale, aux TG et à la TSH, alors que positivement corrélés à l'adiponectine et au GLP1 post-prandial.

Au total, force est de constater que plusieurs mécanismes sont intriqués dans l'amélioration de l'homéostasie glucidique après chirurgie et notamment après RYGBP. L'ensemble de ces mécanismes non dépendants du poids et participant à l'amélioration métabolique post ByPass sont regroupés sous le nom de « **effet BRAVE** », acronyme répertoriant les principales hypothèses avancées : modification de la sécrétion **B**iliaire, **R**éduction du volume gastrique, **A**ltération du transit des nutriments dans le tube digestif, **M**odification **V**agale, **M**odification de la sécrétion hormonale **E**ntérale (131) (figure 20)

Figure 20 : « l' effet BRAVE » d'après Ashrafian et al (131)

1.3. Role du tissu adipeux

Tous les individus obèses ne sont pas résistants à l'insuline et n'ont pas tous un syndrome métabolique associé. Environ 10 à 20% des obèses ont un profil métabolique normal et restent sensibles à l'insuline (26). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce risque de désordre métabolique chez l'obèse : la distribution de la masse grasse avec une prépondérance de tissu adipeux viscéral (184), un ratio masse grasse viscérale / masse maigre élevé (45), l'accumulation d'AG saturés et de leurs métabolites (DAG) dans les tissus musculaires (185) seraient des déterminants clés. Ces travaux suggèrent une interaction directe entre les différents tissus adipeux et le muscle par le biais de facteurs circulants, très dépendante de l'IMC et de la masse grasse des sujets. Le rôle endocrine du tissu adipeux et ses dialogues directs avec les tissus périphériques aussi bien musculaire que hépatique seraient donc impliqués dans ces désordres métaboliques chez l'obèse. Une meilleure compréhension de la physiopathologie et en particulier des « sous-types » d'obésité et des mécanismes de dysrégulation métabolique semble essentielle pour développer des stratégies de prévention des complications associées à l'obésité et leur meilleure prise en charge thérapeutique. Dans ce chapitre, nous revenons sur la fonction endocrine du tissu adipeux et les moyens d'analyse de ces « crosstalk » entre tissus adipeux et organes périphériques.

1.3.1. Fonction endocrine du tissu adipeux

1.3.1.1. Hormones et autres adipokines

Le tissu adipeux sécrète un ensemble de facteurs protéiques (enzymes, Facteurs de croissance, hormones) appelés adipokines (186). Une centaine de facteurs sont sécrétés par le tissu adipeux et interagissent avec d'autres types tissulaires afin de réguler certains processus physiologiques comme la modulation de la pression sanguine, le métabolisme glucidique et lipidique, l'inflammation et l'athérosclérose (9, 10). Une sécrétion anormale de ces adipokines en rapport avec une dysfonction des adipocytes ou une augmentation de la masse grasse est à la base de la physiopathologie des anomalies métaboliques liées à l'obésité. Plusieurs de ces adipokines ont un rôle clé dans la sensibilité à l'insuline telle que :

- la **leptine** : hormone produite par les adipocytes matures, elle inhibe la prise alimentaire et supprime l'appétit. Elle augmente également l'oxydation des acides gras dans le muscle et le foie (187), contribuant ainsi à l'utilisation du Glucose dans le muscle et à la diminution de la glycémie. La leptine est corrélée de façon positive à la masse grasse et est sécrétée principalement par le tissu adipeux sous-cutané et en quantité moindre par le tissu adipeux viscéral (188).

- l'**adiponectine** : c'est également une des adipokines la plus sécrétée par les adipocytes matures. Son taux circulant est corrélé de façon positive à la sensibilité à l'insuline, elle augmente également l'oxydation des acides gras (189).

- la **Résistine** : elle est principalement sécrétée par les macrophages activés. Elle est impliquée dans l'homéostasie glucidique, la régulation de la masse grasse et de l'inflammation. Son taux circulant est corrélé de façon positive à la masse grasse et provient principalement du tissu adipeux viscéral chez l'obèse. Des données épidémiologiques suggèrent qu'elle serait corrélée au risque métabolique et notamment à la triglycéridémie et à l'hypoHDLémie (190).

- **PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1)**: cette cytokine est sécrétée par le stroma du tissu adipeux principalement viscéral et joue un rôle dans la perméabilité des vaisseaux sanguins en régulant l'adhésion et la migration cellulaire. Son taux circulant est corrélé positivement à la masse grasse et à la résistance à l'insuline (191). Des données de la littérature suggèrent qu'un taux élevé de PAI-1 serait associé à un sur-risque de Diabète de type 2 de façon indépendante de la masse grasse et de la résistance à l'insuline (192).

1.3.1.2. Marqueurs de l'inflammation

L'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade et à un taux élevé de médiateurs de l'inflammation circulants (6). Des données épidémiologiques suggèrent une corrélation positive entre les taux plasmatiques des marqueurs de l'inflammation (CRP, TNF α , globules blancs et IL6) et l'IMC (193). Ces médiateurs de l'inflammation sont principalement sécrétés par les macrophages infiltrant le tissu adipeux et dans une moindre mesure par les adipocytes matures et autres cellules du stroma (9, 194). L'infiltration macrophagique varie de 10% chez les minces à 40% chez les obèses et est corrélée positivement à l'IMC et à la taille des adipocytes (58). L'hypoxie locale et l'apoptose des adipocytes pourraient expliquer l'infiltration macrophagique du tissu adipeux (5, 59, 65). Ces cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF α) régulent entre autre la production hépatique de marqueurs de l'inflammation comme le fibrinogène, la CRP, le complément, l'amylose A, et traduisent donc des interactions tissulaires directes entre tissu adipeux et organes périphériques tel que le foie. Plusieurs études ont également démontré l'effet délétère d'adipokines spécifiques (TNF α , IL6) sur l'absorption d'AG dans le muscle, l'oxydation lipidique, la lipolyse et la réponse à l'insuline (195).

1.3.1.3. les exosomes

Ces micro-vésicules d'exocytose sont sécrétées par tous les tissus par la voie endosomale et contribuent aux dialogues inter organes. Elles peuvent agir de façon paracrine, mais également être véhiculées par la circulation, et captées par des cellules à distance. Leur contenu en protéines, mais surtout en micro-ARNs, en fait des vecteurs d'information entre les tissus. En effet, il a été démontré très récemment que les micro-ARNs contenus dans les exosomes peuvent réguler l'expression de gènes cibles dans les cellules réceptrices. Ces particules peuvent être isolées par centrifugation, purifiées, quantifiées et être analysées par étude protéomique et génomique que ce soit à partir de cultures cellulaires ou de tissus.

Le tissu adipeux pourrait ainsi participer à la signalisation vers les tissus périphériques tels que le muscle et le foie par des variations qualitatives et quantitatives des exosomes et de leur contenu, qui pourraient être fonction du type d'obésité. In vivo, cette production d'exosomes peut être étudiée à partir d'explants de tissu adipeux obtenus chez des sujets d'IMC différents.

In vitro, des cultures d'adipocytes peuvent permettre de purifier des exosomes et faire des expériences de co-culture avec des cellules musculaires ou hépatiques afin d'étudier les capacités de signalisation de ces particules. Enfin, leur présence dans la circulation en fait un outil facilement accessible chez l'homme, et constitue une voie prometteuse dans la recherche de marqueurs précoces des déséquilibres énergétiques et des pathologies métaboliques.

1.3.2. Impact du tissu adipeux sur la lipogénèse dans les tissus périphériques

1.3.2.1. SREBP-1, régulateur clé du métabolisme lipidique

Les facteurs de transcription SREBP-1 jouent un rôle majeur dans la régulation de la voie de synthèse de novo des Acides Gras et du stockage lipidique. Ils activent l'expression de nombreuses enzymes de la lipogénèse tels que la Fatty Acyl Synthase (FAS), la Stearoyl-CoA Désaturase (SCD ou Désaturase) et le récepteur aux Low Density Lipoprotein (rLDL). Ces facteurs de transcription impliqués dans la synthèse du cholestérol et des acides gras sont exprimés dans la plupart des tissus. Outre le récepteur au LDL, les facteurs de transcription SREBP-1 régulent l'expression de plus de 30 gènes nécessaires à la synthèse endogène du cholestérol, des AG, des TG et des Phospholipides (196).

L'isoforme SREBP-1c est abondamment exprimée dans le foie et le tissu adipeux qui sont des tissus à forte capacité lipogénique, et à un niveau plus faible par le muscle. SREBP-1c active l'expression de gènes impliqués dans la génération du NADPH, cofacteur indispensable à la synthèse lipidique (197). En plus de la synthèse des gènes lipogéniques, SREBP-1c est capable d'activer l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme glucidique comme la GlucoKinase (GK) dans le foie et l'HexoKinase II (HKII) dans le muscle squelettique (198-200) (figure 21).

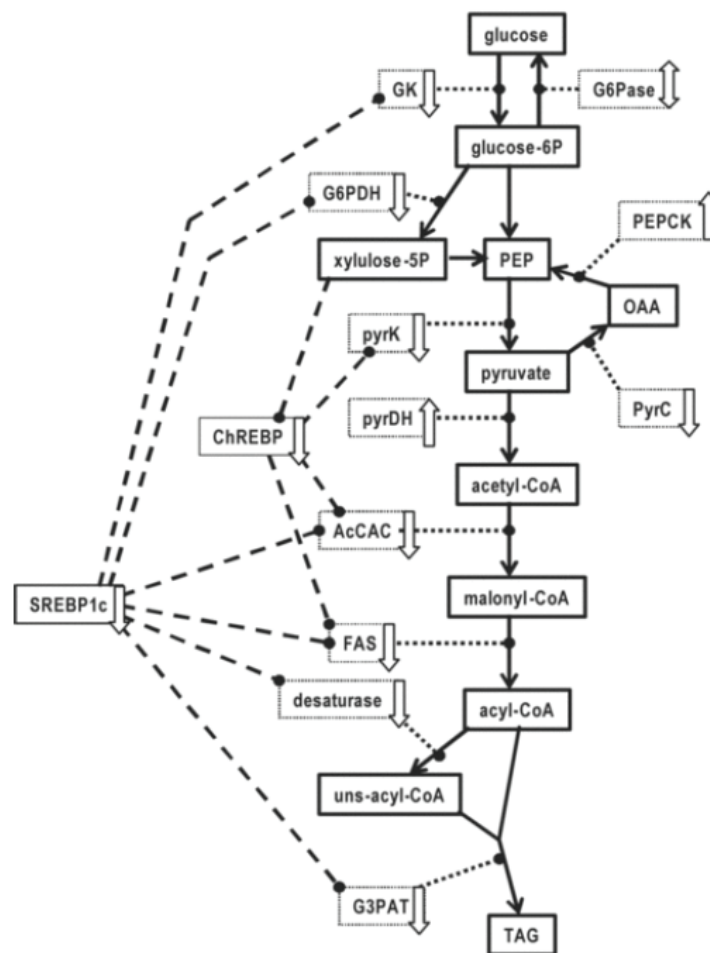


Figure 21: rôle régulateur de SREBP1c sur les gènes du métabolisme glucidique et lipidique

1.3.2.2. Régulation de SREBP-1c et de la lipogenèse par les acides gras

Les données de la littérature ont montré que SREBP-1c est régulé dans le muscle par le statut nutritionnel et le niveau d'activité physique.

Chez le rat comme chez la souris, le jeûne provoque une baisse drastique du niveau d'expression de SREBP-1c, dans le foie comme dans le muscle, la réalimentation restaurant ensuite les niveaux d'expression (200-203). Ainsi, l'expression de SREBP-1c peut être modulée par l'apport lipidique au sein du muscle squelettique. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont été largement décrits pour inhiber l'expression de SREBP-1c (204-206). In vitro, l'addition d'acide oléique ou d'autres acides gras insaturés à longue chaîne dans le milieu de culture, inhibe la transcription des gènes *SREBF1* et *SREBF2* ainsi que la maturation de SREBP-1 et 2 (207, 208). Plusieurs études *in vivo* montrent que l'ajout d'AGPI dans le

régime de rongeurs inhibe l'expression de SREBP-1c et la lipogenèse dans le foie (209-212) . Dans ces études, SREBP-2 n'est pas affecté par les AGPI.

Les AGPI semblent inhiber l'expression des SREBP-1 et -2 à plusieurs niveaux. D'une part, en bloquant le clivage du précurseur. La quantité de SREBP mature présente dans le noyau diminue et avec elle, l'activation transcriptionnelle des gènes de la lipogenèse (211-213). Le mécanisme par lequel les AGPI inhibent la maturation de SREBP n'est pas encore élucidé. Toutefois, les AGPI stimulent l'expression d'Insig-1, protéine de rétention de SREBP dans le Reticulum Endoplasmique (214). D'autre part les AGPI semblent accélérer la dégradation de l'ARNm codant pour SREBP-1 (211, 213, 215). Enfin, les AGPI inhibent l'activation de l'expression de SREBP-1c par LXR. En effet, les AGPI jouent le rôle d'antagoniste sur LXR, en bloquant son activation par compétition avec son ligand naturel, les oxystérols (216). L'inhibition de SREBP par les AGPI contribue à leurs effets hypo-triglycéridémiants, à présent bien reconnus.

Smith et al (217) ont démontré que l'expression de SREBP-1c dans le muscle squelettique des sujets obèses était plus élevée que dans celui de sujets sains et que l'exercice physique diminuait l'expression basale de SREBP-1c. Cependant, en situation d'insulino-résistance, l'augmentation basale de SREBP-1c est altérée et la réponse sur l'anabolisme lipidique est donc déficiente (218, 219).

En parallèle de ces effets métaboliques, SREBP-1 est également impliqué dans la régulation de la masse musculaire puisque sa surexpression induit une atrophie musculaire en inhibant l'expression des protéines musculaires (220).

2. OBJECTIFS DU TRAVAIL

Différents phénotypes d'obésité ont été précédemment identifiés et décrits, impliquant une composition corporelle et des paramètres métaboliques différents d'un individu à l'autre. Tous les patients obèses n'ont pas les mêmes désordres métaboliques et facteurs de risques cardio-vasculaires et on distingue ainsi des individus dits « obèses métaboliquement sains » des individus « obèses et non métaboliquement sains » (44, 221). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce risque de désordre métabolique chez l'obèse : la distribution de la masse grasse avec une prépondérance de tissu adipeux viscéral (184), un ratio masse grasse viscérale / masse maigre élevé (45), l'accumulation d'AG saturés et de leurs métabolites (DAG) dans les tissus musculaires (185) seraient des déterminants clés. Ces travaux suggèrent une interaction directe entre les différents tissus adipeux et le muscle par le biais de facteurs circulants.

Alors que les études analysant l'impact des habitudes diététiques et de l'activité physique sur les obèses métaboliquement sains sont frustes et contradictoires, elles confirment l'importance de différencier les sous-groupes d'obésité en fonction de leur profil métabolique, afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique (222-224). Ainsi, mieux caractériser le type d'obésité et son retentissement métabolique semble essentiel au succès de la prise en charge des patients obèses. Au-delà des modifications de comportement alimentaire et d'activité physique des patients à visé prophylactique, on peut en également s'interroger sur l'intérêt d'une chirurgie restrictive ou malabsorptive en fonction du phénotype d'obésité et de leur profil métabolique.

Dans ce travail, par une approche clinique, nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration des paramètres métaboliques après chirurgie bariatrique, de même que les facteurs prédictifs de succès pondéral, le but étant d'adapter au mieux la technique opératoire au phénotype d'obésité.

Par une approche expérimentale, nous avons cherché à identifier l'impact du tissu adipeux sur les organes cibles de l'insulino-résistance (muscle et foie) impliqués dans le syndrome métabolique. Notre hypothèse est que le tissu adipeux, viscéral et sous-cutané, de par sa composition et la sécrétion de différents facteurs, a la capacité de moduler la voie de synthèse de novo des AG dans le muscle et le foie, jouant ainsi un rôle clé dans la régulation de la lipogenèse et la survenue d'une stéatose. Le but de notre travail était de caractériser l'impact direct du tissu adipeux sur les organes insulino-sensibles et d'identifier les médiateurs de ce dialogue inter-organes impliqués dans l'insulino-résistance et les désordres métaboliques

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. *Recherche clinique*

Dans ce travail, nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration des paramètres métaboliques après chirurgie bariatrique, de même que les facteurs prédictifs de succès pondéral. Cette étude a été menée à partir d'une cohorte de patients obèses, opérés dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Edouard Herriot. Les données cliniques et paracliniques ont été colligées de façon prospective et enregistrées dans une base informatique dédiée à la chirurgie bariatrique. En analysant les résultats obtenus après différentes procédures bariatriques, aussi bien restrictives (Sleeve gastrectomy, anneau gastrique) que mal-absorptives (bypass gastrique), nous avons cherché à mettre en balance l'impact de la perte pondérale et l'impact des changements consécutifs à un court-circuit digestif dans le contrôle des paramètres métaboliques après chirurgie.

3.1.1. Base de données

3.1.1.1. Population étudiée

Tous les patients obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique dans le service de chirurgie digestive de l'Hôpital Edouard Herriot (Lyon) ont été enregistrés dans une base de donnée informatique, spécifiquement dédiée à la chirurgie bariatrique. Chaque sujet avait bénéficié au préalable d'une évaluation pluri-disciplinaire médico-chirurgicale ayant permis une discussion collégiale avant validation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de l'indication opératoire.

3.1.1.2. Recueil des données et suivi

Les données cliniques et paracliniques ont été colligées de façon prospective dans la base informatique excel, en pré-opératoire, puis au cours du suivi post-opératoire qui était trimestriel dans la 1^{ère} année post-opératoire, semestriel dans la 2^{ème} année post-opératoire puis annuel. Les sujets ont été classés en fonction du type d'intervention réalisée : bypass gastrique, Sleeve gastrectomy, anneau gastrique, chirurgie de recours, dérivation bilio-pancréatique.

Les données suivantes ont été recueillies :

- données anthropométriques : âge, sexe, taille T (en centimètre), poids P (en kilogramme), Tour de Taille (en centimètre)
- données cliniques :
 - date de la chirurgie,
 - antécédent de chirurgie bariatrique,
 - durée moyenne de l'intervention (minutes)
 - existence d'une complication peropératoire, post-opératoire précoce (dans les 30 jours), ou post-opératoire tardive (au-delà de 30 jours)
 - présence ou non de co-morbidités :
 - *diabète de type 2* : définit selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA), glycémie à jeun supérieure à 7mmol/L ou 1.26g/L ou hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6.5% ou glycémie supérieure à 2g/L à n'importe quel moment de la journée chez un patient présentant des signes d'hyperglycémie.
 - *hypertension artérielle* : pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur.
 - *syndrome d'apnée du sommeil* : apnée ou hypopnée nocturne survenant plus de 10 secondes, plus de 15 fois par heure, authentifiées par une polysomnographie.
 - *douleurs ostéo-articulaires* de type mécanique.
 - *dyslipidémie* : définit comme la présence d'une hypercholestérolémie et/ou d'une hypertriglycémie, ou prise d'un traitement hypolipémiant.
- les données biologiques :
 - *glycémie à jeun* (mmol/L)
 - *hémoglobine glyquée* (%)
 - *créatininémie* ($\mu\text{mol/L}$)
 - *leptinémie* (ng/mL)
 - *albuminémie* (g/L)
 - *protidémie* (g/L)
 - *C Reactive Protein* (mg/l)
- les données para cliniques :

Impédancemétrie pré opératoire : mesure réalisée avec l'appareil Bodystat®, patient à jeun, allongé depuis 20 minutes : 2 électrodes de surface sont disposées sur la main droite et au pied droit. La mesure dure quelques secondes et est totalement indolore et permet une évaluation de la composition corporelle du patient avec une mesure de la masse maigre (kg) et de la masse grasse (kg).

3.1.2. Méthodologie

3.1.2.1. Evaluation des paramètres anthropométriques

A partir des données anthropométriques recueillies, les paramètres suivants ont été calculés aux différentes étapes du suivi, afin d'évaluer l'évolution pondérale et l'impact de la composition corporelle sur les résultats pondéraux :

- *Poids idéal* (en kg) selon la formule de Lorentz = $T-100-((T-150)/4)$ pour les hommes ou $T-100-((T-150)/2.5)$ pour les femmes
- *Excès de poids* (kg) = P – P idéal
- *Pourcentage d'excès de poids perdu* (% EWL) = $(P \text{ au temps } 2, 6, 12, 18, 24 \text{ mois} - P \text{ à } T_0) / (\text{Excès de poids}) * 100$
- *IMC* (kg/m²) = P/T^2
- *IMC idéal* : fixé à 22.5 kg/m²
- *Excès d'IMC* = IMC – IMC idéal
- *Pourcentage d'excès de corpulence perdu* (%EBL) = $(\text{IMC au temps } 3, 6, 12, 18, 24 \text{ mois} - \text{IMC à } T_0) / (\text{Excès d'IMC}) * 100$
- *Masse Maigre* (kg) :
 - formule de Hume's = $(0.32810 \times P) + (0.33929 \times T) - 29.5996$ (hommes)
= $(0.29569 \times P) + (0.41813 \times T) - 43.2933$ (femmes)
 - formule de James = $1.10 \times P - 128 (P^2/T^2)$ (hommes)
= $1.07 \times P - 148 (P^2/T^2)$ (femmes)
 - *Indice de Masse Grasse* (IMG) = $(1,2 \times \text{IMC}) + (0,23 \times \text{âge}) - 16.2$ (hommes)
= $(1,2 \times \text{IMC}) + (0,23 \times \text{âge}) - 5,4$ (femmes)

3.1.2.2. Expression de la perte de poids et critères de succès de la chirurgie

L'intérêt de la chirurgie de l'obésité est, outre la perte pondérale, l'amélioration des comorbidités et des facteurs de risques cardio-vasculaires pour augmenter à la fois l'espérance de vie et la qualité de vie des patients obèses. Le succès ou l'échec d'une chirurgie bariatrique restent difficiles à définir et de nombreux auteurs utilisent des critères pondéraux (225-227). L'échec en terme pondéral peut être défini par une perte de poids insuffisante ou une reprise pondérale : Reinhold a déterminé comme critères d'échec un %EWL<50% ou un BMI restant supérieur à 35 à 1 an de la chirurgie (225). Ces critères sont discutables pour de nombreux auteurs notamment chez les super obèses (227-229) mais restent les plus utilisés. En effet, même en cas de perte pondérale jugée insuffisante, les résultats sur l'amélioration des comorbidités et sur l'amélioration de la qualité de vie peuvent être considérés comme un succès (228). Or, l'amélioration des paramètres métaboliques reste le but principal de la chirurgie pour de nombreuses équipes médicales, chez les obèses morbides avec nombreux désordres métaboliques et à haut risque cardio-vasculaire. Les critères de succès de la chirurgie bariatrique restent ainsi débattus de même que les facteurs prédictifs de bons résultats. L'importance de la perte pondérale serait pour certains le facteur principal d'amélioration de ces désordres métaboliques (22, 23, 148), et la technique opératoire permettant la meilleure perte de poids serait ainsi à privilégier. De ce fait, dans cette étude, nous avons utilisé les critères de succès les plus largement utilisés dans la littérature et qui sont les critères de Reinhold (225) : le succès a été ainsi défini en terme pondéral, comme les patients ayant atteint un IMC final < 35 ou un % EWL > 50 à distance de la chirurgie.

Le %EBL a également été rapporté dans notre étude puisque Deitel et al (230) , dans un éditorial paru en 2007, postulait que cette mesure était probablement plus fiable que le %EWL puisqu'elle prenait en compte la taille. De plus le % EWL est calculé à partir d'un poids idéal, défini à partir d'une formule datant de 1979 : sachant que l'on observe une augmentation du poids dans la population en parallèle avec l'augmentation de l'espérance de vie, le % EWL peut apparaître ainsi une formule moins adéquate que le %EBL.

3.1.2.3. Méthodes d'étude de l'insulino-résistance

L'insulinorésistance a été évaluée par le biais du calcul du HOMA (Homeostasis Model Assessment) (231): $(\text{Insuline plasmatique uU/ml} \times \text{Glycémie mmol/l à jeun}) / 22.5$

L'insulinorésistance était retenue si la valeur du rapport était supérieure à 3.

La sensibilité à l'insuline a été évaluée par les index de QUICKI (232) et de McAuley (233).

Index d'insulinosensibilité :

- QUICKI selon la formule : $1 / [\log(\text{Insulinémie}) + \log(\text{Glycémie})]$

- Index de Mc Auley selon la formule : $\exp(2,63 - 0,28 \times \log(\text{insulinémie}) - 0,31$

$\times \log(\text{triglycéridémie}))$

3.1.2.4. Critères d'amélioration et de rémission des co-morbidités

Le Diabète de Type 2 était considéré en rémission lorsque le traitement anti diabétique était arrêté et que l'HbA1c était < 6% et/ou que la glycémie à jeun était inférieure à 1g/l, selon les critères de l' American Diabetes Association (ADA) (17). L'amélioration du DT2 était définie comme une diminution possible du traitement anti diabétique (insulinothérapie et/ou anti-diabétiques oraux).

La dyslipidémie et l'hypertension artérielle étaient considérées en rémission lorsque les valeurs étaient dans la norme en l'absence de traitement, et considérées en amélioration lorsque les traitements pouvaient être réduits.

L'Apnée du sommeil était considérée guérie quand l'Index Apnée-Hypopnée (IAH) était < 15/ heure, et considérée améliorée lorsque l'IAH était < 30/ heure.

3.1.2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel MedCalc 9.0.1. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p < 0.05$. Un test t de Student non apparié était utilisé pour comparer des variables quantitatives entre différents groupes. Des corrélations simples ont été réalisées avec le test non paramétrique de Spearman. La perte d'excès de poids (%EBL, %EWL, %aWL) a été comparée entre les groupes par une ANOVA répétée. Une analyse ROC a été utilisée pour déterminer la valeur prédictive de « succès ou d'échec » d'un paramètre concernant la perte pondérale ou la rémission des co-morbidités. Une analyse linéaire multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs explicatifs de la meilleure perte de poids.

3.2. Recherche expérimentale

A travers une étude des caractéristiques et de la fonction du tissu adipeux ainsi que de ses dialogues avec les tissus périphériques, le but de notre travail était d'identifier l'impact direct de la masse grasse sur le métabolisme musculaire et hépatique des acides gras, tissus cibles du syndrome métabolique.

Pour cette étude, nous avons collecté de façon régulière des explants tissulaires au bloc opératoire (tissus adipeux viscéral et sous-cutané, tissu hépatique et musculaire, sang) chez des sujets obèses et des contrôles minces. Nous avons ainsi constitué une tissuthèque nommée DIOMEDE. A partir des échantillons de tissus adipeux, nous avons réalisé des Milieux Conditionnés (MC) afin d'aborder de façon exhaustive l'étude de la fonction endocrine spécifique à chaque type tissulaire. Sur le plan expérimental, les milieux conditionnés permettent de rechercher et d'étudier les signaux émis par le tissu adipeux et pouvant impacter le métabolisme du tissu musculaire.

3.2.1. Matériel

Cette étude non interventionnelle, avec collections biologiques, ne modifiant pas la pratique courante, a fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des personnes Sud-Est IV (annexe 1). Cette étude a également nécessité une demande d'autorisation à la Commission Nationale d'Informatique et Liberté, relative au traitement de données à caractère personnel (annexe 2).

3.2.1.1. Recueil des échantillons tissulaires

Les prélèvements tissulaires ont concerné les patients bénéficiant d'une chirurgie digestive au Pavillon D de l'Hôpital Edouard Herriot.

Les patients inclus dans cette étude ont été soumis dans la période préopératoire immédiate à une modification nutritionnelle importante. Pendant les 15 jours précédant l'intervention, un régime amaigrissant sans glucides ni lipides leur a été prescrit (annexe 3) associé à une prescription d'acides gras Oméga 3 (Acide Eicosa Pentaénoïque et Acide DocosaHexaénoïque) per os (Omacor® 3 g / jour).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients dont l'intervention était susceptible de générer des déchets opératoires (tissus adipeux sous-cutané et viscéral, tissu musculaire de la paroi abdominale) pouvant être collectés pour l'étude
- patients pour qui des prélèvements tissulaires à visée diagnostique et/ou thérapeutique étaient programmés (biopsie hépatique) et dont l'excédent éventuel pourrait être récupéré auprès des services concernés (anatomo-pathologie)
- âge > 18 ans
- patient informé de la nature de la recherche, ne s'opposant pas à la recherche, et affilié à la sécurité sociale

Les critères d'exclusion étaient :

- Patient opéré pour une pathologie cancéreuse ou une maladie inflammatoire aiguë, susceptible de modifier la nature des tissus prélevés
- Patient inapte à donner un consentement éclairé, majeur sous tutelle
- Patient privé de liberté par décision judiciaire ou administrative
- Patient mineur (âge < 18 ans)

Les échantillons tissulaires (Tissu adipeux viscéral, tissu adipeux sous-cutané, muscle Grand Droit de l'abdomen, lobe gauche du foie) collectés à partir des déchets opératoires étaient conditionnés sur place (bloc opératoire Pavillon D, Hôpital Edouard Herriot) dans des pots stériles (milieu DMEM 1g/l de glucose froid) et placés à 4°C dans des boîtes de transport en polystyrène contenant de la glace.

Les reliquats d'échantillons de foie analysés étaient récupérés au service d'anatomo-pathologie de l'Hôpital Edouard Herriot.

Tous les échantillons étaient anonymisés sur leur lieu de recueil (un numéro étant attribué à chaque sujet) et acheminés au laboratoire CarMeN par un laborantin désigné.

Une fiche des prélèvements permettait de tracer les différentes étapes d'acheminement des prélèvements du bloc et/ou service d'anatomo-pathologie jusqu'au laboratoire CarMeN.

3.2.1.2. Recueil des données cliniques et anonymisation des données

Des données cliniques ont été recueillies dans un cahier d'observation ou CRF (annexe 4) pour chacun des sujets lors de l'inclusion afin de phénotyper la population.

Les données suivantes ont été renseignées : sexe, âge, poids, taille, IMC, tour de taille, présence de co-morbidités (diabète, Hypertension Artérielle, dyslipidémie, Syndrome d'apnée du sommeil), type d'intervention chirurgicale, indication opératoire, présence et ancienneté du diabète, d'une insulinothérapie, bilan glucidique (Glycémie à jeun, HbA1c), bilan lipidique (Cholestérol, HDL, LDL, TG) et bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT) si fait en préopératoire, type de tissu(s) prélevé(s).

Les données ainsi que les prélèvements étaient anonymisés dès l'inclusion, par le chirurgien ou une personne qu'il avait désignée de la manière suivante : à chaque patient inclus dans l'étude était affecté un numéro unique, attribué dans l'ordre de leur recueillement. Ce numéro était reporté dans le cahier d'observation et constituait le lien unique entre les données cliniques et les échantillons associés. Les cahiers d'observation étaient saisis par le chirurgien ou une personne désignée dans une base de données à accès restreint gérée par le laboratoire CarMeN, et hébergée physiquement sur un des serveurs informatiques de l'unité. Pour chaque échantillon, le laboratoire CarMeN identifiait à la suite du numéro les références appropriées au type de matériel (tissu d'origine, dérivés éventuels) selon la procédure qualité en vigueur au laboratoire.

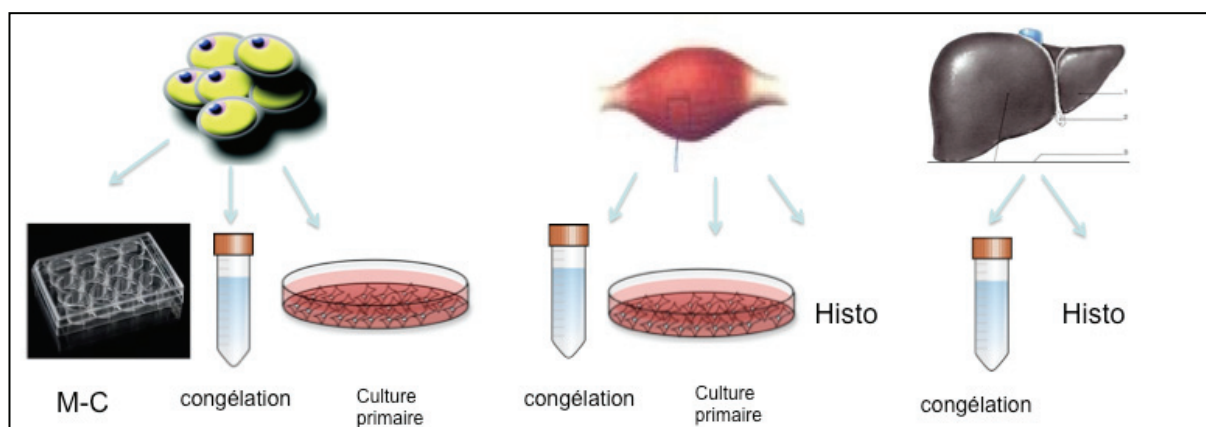
3.2.1.3. Devenir des échantillons

A leur arrivée au laboratoire CarMeN, une partie des échantillons était traitée directement : réalisation des milieux conditionnés (MC) de tissu adipeux et isolement de cellules à partir des tissus en fonction de la quantité des échantillons collectés.

Une partie des échantillons était conservée dans l'azote liquide pour l'histologie, les études moléculaires et biochimiques.

Les prélèvements et leurs dérivés congelés étaient stockés dans un compartiment spécifique du congélateur du laboratoire, dédié spécifiquement à l'étude, conservés à -80°C (figure 21).

Figure 21 : devenir des prélèvements tissulaires



3.2.2. Méthode

3.2.2.1. Préparation des milieux conditionnés de tissus adipeux

Arrivée au laboratoire, les échantillons de tissu adipeux étaient traités sous hôte de culture cellulaire.

Un lavage au PBS1x froid était réalisé.

A partir d'1g de tissu adipeux viscéral ou sous-cutané, l'échantillon était coupé en petits fragments puis incubé dans des plaques 12 puits de façon à avoir 80mg de fragments par puit. Le milieu d'incubation correspondait à 1 ml / puit de DMEM 1g/L avec 0.5% de BSA sans Acides Gras, 1% d'antibiotique et 1% de glutamine.

La plaque 12 puits était placée à l'étuve (5% CO₂ à 37°C).

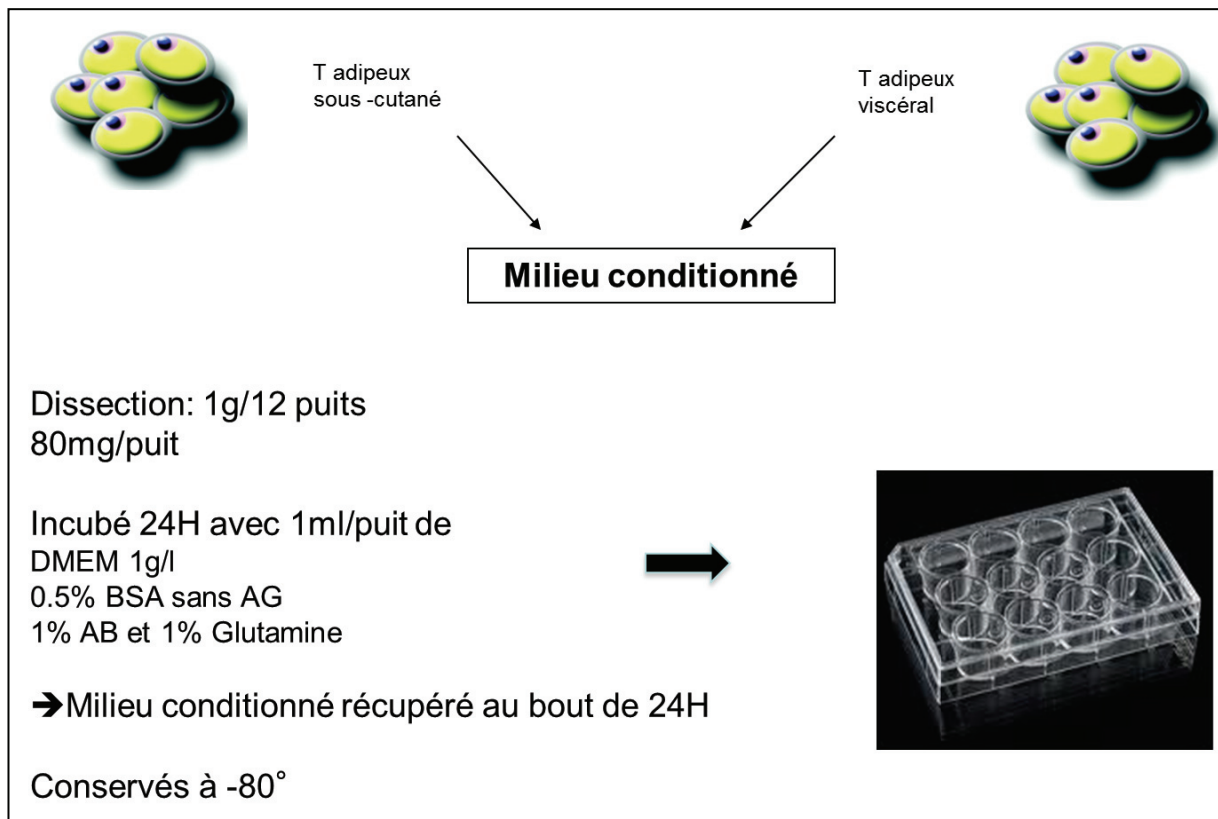
Après 1h d'incubation des explants, le milieu d'incubation était remplacé par un milieu « neuf ».

Le milieu de chaque puit contenant tous les produits de sécrétion du tissu adipeux était ensuite récupéré toutes les 24h et échangé avec du milieu d'incubation neuf pendant 2 jours (figure 22).

Le milieu conditionné, ainsi collecté toutes les 24h, était stérilisé en utilisant des filtres de 0.2µm (Minisart syringe filter).

Les milieux conditionnés des 12 puits étaient poolés et conservés à -80°C dans des tubes numérotés et identifiés avant utilisation.

Figure 22 : préparation des milieux conditionnés



3.2.2.2. Cultures cellulaires

3.2.2.2.1. Lignée de cellules HuH7

Les cellules HuH7 sont une lignée issue d'hépatocytes humains. Elles prolifèrent dans un milieu DMEM contenant 1g/L de glucose, supplémenté de 10% de Sérum de Veau Fœtal décomplémenté (SVFd), 1% d'antibiotiques et 1% de glutamine, à 37°C dans une atmosphère de 5% de CO₂.

3.2.2.2.2. Culture primaire de myocytes

Une banque de cellules musculaires isolées à partir de prélèvements de muscle humain est conservée dans l'azote liquide. Une fois mises en culture, ces cellules satellites prolifèrent puis se différencient en myotubes, recréant ainsi in vitro les étapes de la différenciation musculaire.

Après isolement et purification par immunosélection, les cellules musculaires sont cultivées dans un milieu de prolifération qui est composé de Ham-F10 (Invitrogen) supplémenté de 2% d'Ultroser G (Bio Septra), 2% de SVFd, 1% d'antibiotique-antimycotique et 1% de glutamine. Lorsque les cellules musculaires arrivent à confluence, la différenciation est induite par du milieu contenant du DMEM 1g/l de glucose, supplémenté de 2% de SVFd, de 1% d'antibiotique et 1% de glutamine. Le milieu est changé toutes les 48 heures et les myotubes sont maintenus en différenciation pendant 5 à 6 jours avant traitement. Cette étape se caractérise par un allongement et un alignement des cellules puis par la fusion des myoblastes formant ainsi des myotubes polynucléés contractiles.

3.2.2.2.3. Lignée HEK 293

Les cellules HEK 293 (Human Embryon Kidney 293) dérivent de cellules embryonnaires humaines de rein, issues d'un fœtus sain avorté. Ces cellules ont été immortalisées par transformation avec de l'ADN fragmenté d'adénovirus de type 5 (Graham et al 1977). Les HEK 293 sont cultivées dans du milieu DMEM contenant 4.5 g/l de glucose, supplémenté de 5% de SVFd et de 1% d'antibiotique-antimycotique, à 37°C dans une atmosphère de 5% de CO₂.

3.2.2.3. Techniques de Biologie moléculaire et mesure de l'expression génique

3.2.2.3.1. Extraction des ARN totaux

L'extraction des ARN totaux à partir de lignées cellulaires est réalisée à l'aide de Trizol (ou Tri reagent ou Tripure) qui sont des solutions de phénol et de guanidinium isothiocyanate permettant l'isolation d'ARN. Trois phases sont obtenues : une phase supérieure aqueuse, contenant les ARN, une interphase contenant les protéines et l'ADN, et une phase organique contenant les débris cellulaires et protéiques. L'extraction se fait sous hotte chimique. La lyse cellulaire se fait directement dans la flasque de culture en ajoutant 1ml de Trizol pour 10cm². Après incubation pendant 5 minutes du lysat à température ambiante pour permettre la dissociation des complexes nucléo-protéiques, on sépare la phase aqueuse en ajoutant 200µl de chloroforme. On centrifuge 20 min à 12000g à 4°C afin de récupérer la phase supérieure aqueuse et la transférer dans un tube propre. On précipite ensuite les ARN en ajoutant 500µl d'isopropanol puis on centrifuge 10min à 12000g à 4°C. On procède ensuite au lavage du

culot d'ARN après avoir enlevé le surnageant avec 1ml d'éthanol 75%. On re-centrifuge avant séchage du culot d'ARN 2 minutes dans le bain sec à 37°C et re-suspension du culot dans un volume d'eau adéquat.

Les ARN sont ensuite quantifiés par spectrophotométrie à 260nm en utilisant le Nanodrop. Le rapport DO260nm/DO280nm indique le degré de contamination en protéines de l'échantillon et doit être compris entre 1,8 et 2,1. Le rapport DO260nm/DO230nm indique le degré de contamination en solvant de l'échantillon et doit être compris entre 1,5 et 2.

3.2.2.3.2. Reverse Transcription (RT)

La RT est réalisée sur 1µg d'ARN totaux, de manière non spécifique, en présence d'un mix RT contenant pour chaque tube 4 µl de Prime Script Buffer, 1µl de PrimeScript RT Enzyme Mix, 1 µl Oligo dT (50µM) et 4 µl de Random hexamers (100µM). Les tubes sont ensuite placés 15 minutes à 37°C puis 15 secondes à 85°C puis 1 minute sur glace avant d'être centrifugés. Les échantillons sont ensuite traités à la Rnase H : 1µl de Rnase H dans les 20µl de la RT pure, 20min à 30°C. On ajoute ensuite 179µl d'eau pour obtenir la RT 1/10. Pour les PCR quantitatives, on utilise une dilution au 1/20^e final pour les transcrits peu abondants.

3.2.2.3.3. Dosage des ARNm cibles (qPCR)

Les ARN messagers sont quantifiés par PCR quantitative en temps réel, en utilisant des amorces spécifiques des ADNc étudiés.

La PCR quantitative est réalisée sur 5 µl du produit de RT dilué au 1/60^{ème} mélangé à 15 µl de milieu réactionnel ABsolute™ QPCR SYBR® Green Mix (ABgene, Courtaboeuf, France), à l'aide d'un Rotor-Gene 6000™ (Corbett Research, Mortlake, Australia).

3.2.2.4. Mesure de l'expression protéique

3.2.2.4.1. Extraction protéique

Les cellules sont directement lysées à 4°C, dans un tampon de lyse (Tampon RIPA+) contenant du Tampon RIPA (PBS wo CA et Mg : 500ml, Igepal : 1%, Deoxycholate de Na :

0.5%, SDS : 0.1%), de l'EDTA 5mM (1/100), du Na₃VO₄ 1mM (1/100), du NaF 20mM (1/25), du DTT 1mM (1/1000) et des Inhibiteurs de protéases 1X (1/1000). Le lysat cellulaire est récupéré puis incubé pendant 30 min à - 4°C avant d'être centrifugé à 13 000 rpm 20 min à 4°C.

Le surnageant est ensuite récupéré pour quantification de la concentration protéique de chaque échantillon par la Méthode BRADFORD. Elle utilise un dosage colorimétrique au spectrophotomètre SPEC 002 avec le réactif Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad Laboratories).

Une gamme étalon est préparée avec de la BSA de 0 à 20 µg. On lit la densité optique de la gamme et des échantillons à 595nm puis on trace la courbe étalon pour déterminer la quantité de protéine des échantillons.

3.2.2.4.2. Quantification par Western Blot

La méthode de Western Blot consiste à séparer les protéines dénaturées en fonction de leur masse, par migration sur gel de polyacrylamide en conditions dénaturantes, puis à transférer les protéines du gel sur une membrane pour permettre leur immuno détection, puis à hybrider la membrane avec un anticorps dirigé spécifiquement contre la protéine d'intérêt.

Les échantillons (30 µg de protéines par puits) sont dénaturés

- par voie chimique par ajout de tampon Laemmli Buffer (6X): Tris HCl 150mM - Glycérol 36% - SDS 3% - β-mercaptoethanol 12% - Bleu de Bromophénol 0.03%)
- et par voie thermique, par chauffage des échantillons à 100°C pendant 10 min

Les protéines sont ensuite séparées selon leur masse moléculaire sur gel d'acrylamide-bis-acrylamide de type SDS-PAGE qui se compose :

- d'une zone de concentration, permettant de concentrer les protéines afin qu'elles puissent migrer de manière uniforme (les échantillons sont déposés au niveau de cette zone, aux côtés d'un marqueur de masse moléculaire)
- et d'une zone de séparation, permettant la migration des protéines en fonction de leur poids moléculaire

La migration se fait dans un tampon de migration (100 ml de TG-SDS 10X + 900 ml d'eau) à 75V jusqu'à pénétration des échantillons dans le gel de séparation (environ 20min) puis à 100 - 150V environ 1h jusqu'à ce que le bleu du front de migration sorte du gel.

Le transfert des protéines sur membrane se fait par transfert semi-sec utilisant l'appareil TransBlot Turbo Blotting BioRad (TRA002 ou TRA003) avec le programme standard BioRad : 25V-1A-30min.

La membrane est ensuite incubée une nuit à 4°C avec l'anticorps primaire dirigé contre la protéine d'intérêt, puis avec l'anticorps secondaire dirigé contre l'espèce appropriée dilué dans du tampon de blocage pendant 1 à 2 heures à température ambiante sous agitation (tableau 6).

Nom	Taille kDa	Saturation	Dilution	2èm Ac	µg prot	% gel	Marque	Référence
anti Akt total (PKB)	66	BSA 4%	1/1000	Rabbit	30	10	Cell Signaling	9272
anti phospho Akt (ser 473)	66	BSA 4%	1/1000	Rabbit	30	10	Cell Signaling	9271
anti SREBP1 (H-160)	68-125	Lait 4%	1/500	Rabbit	30	8	Santa cruz	8984
anti α Tubulin acetylated	55	BSA 4%	1/1000	Mouse	30	10	Sigma	T7451

Tableau 6: Liste des anticorps utilisés

L'immunodétection de la protéine est réalisée par la technique de l'ECL : les membranes sont recouvertes avec la solution substrat ECL Lumina Forte Millipore (détection forte) ou Luminata Classico Millipore (détection faible). La Lecture est faite avec le ChemiDoc 01 BioRad. La quantification est faite grâce au logiciel image J distribué par NIH.

3.2.2.5. Analyse du métabolisme : Mesure de la sensibilité à l'Insuline

La sensibilité à l'insuline des myotubes humains en culture est mesurée par l'induction de la phosphorylation de la Protéine Kinase B (PKB). Les cellules sont incubées 10 minutes à 37°C avec 100 nM d'insuline avant d'être lysées avec du tampon Ripa. Les protéines totales sont extraites et la quantité de protéine PKB totale et phosphorylée est mesurée par immunodétection en western blot avec des anticorps spécifiques. La comparaison des ratios phosphoPKB / PKB totale avant et après stimulation à l'insuline permet d'estimer la sensibilité des cellules dans les conditions expérimentales testées.

3.2.2.6. Mesure de l'activité promotrice par système gène rapporteur

Un gène rapporteur ou gène marqueur est un gène codant pour une protéine dont l'activité est bien caractérisée et facilement détectable. Ce gène est ajouté à une construction génomique promotrice afin d'en révéler le niveau d'activité. La mesure de l'activité enzymatique de la

protéine codée par le gène rapporteur est donc directement proportionnelle à l'activité promotrice du gène d'intérêt.

Dans notre étude, le promoteur du gène SREBP-1 est cloné en amont du gène de la luciférase (234). La luciférase de type Firefly est exprimée par la luciole *Photinus pyralis* et catalyse l'oxydation de la luciférine en produisant de la lumière, dont l'intensité peut être mesurée. Le vecteur de co-transfection exprime la luciférase Renilla, issue de la pansée de mer *Renilla reniformis*, catalysant l'oxydation de la coelenterazine, en émettant une lumière de longueur d'onde différente de celle produite par la luciférase Firefly. Ces deux luciférases ont donc des propriétés enzymatiques et des substrats différents, ce qui permet de mesurer séparément l'abondance relative de chacune. Les deux activités Luciférase sont mesurées 24h après transfection à l'aide du kit Dual-Luciferase® Reporter Assay system (Promega) sur un luminomètre à plaque Centro LB 960 (Berthold Technology, Thoiry, France). Pour chaque transfection, l'activité Luciférase issue des constructions promotrices SREBP-1 est rapportée à la valeur de l'activité Renilla correspondante.

4. RESULTATS

4.1. Impact de la masse maigre sur la perte pondérale après chirurgie bariatrique

Article 1

“Preoperative Fat Free Mass: a predictive factor of weight loss after Gastric Bypass.”

Robert M, Pelascini E, Disse E, Espalieu P, Poncet G, Laville M, Guillat C

Obes Surg 2012

Problématique et objectif du travail

Malgré les excellents résultats du bypass gastrique en terme de perte de poids publiés dans la littérature, la prévalence de l'échec pondéral reste évaluée entre 8 et 40% selon les séries sur le long terme. Or l'échec et la reprise de poids sont souvent associés à la résurgence des comorbidités et notamment du diabète de type 2, de la dyslipidémie et de l'HTA, majorant les risques cardio-vasculaires et la morbi-mortalité.

A partir d'une cohorte de 73 patients opérés d'un bypass gastrique depuis plus d'un an, l'objectif de notre travail était d'analyser les facteurs cliniques, biologiques et anthropométriques prédictifs de la meilleure perte pondérale. La population a ainsi été divisée en tertiles en fonction de la perte pondérale de façon à comparer le groupe avec la meilleure perte de poids au groupe avec les moins bons résultats. L'évolution des co-morbidités a également été analysée dans les groupes en succès et en échec pondéral.

Pour limiter les biais liés à la définition même du succès pondéral, différentes façon d'analyser les résultats ont été utilisées: analyse en termes de perte de poids absolue en kg (aWL), en % de perte d'excès de poids (%EWL), puis selon les critères de Reinhold.

Les facteurs de succès pondéral en perte de poids absolue (aWL en kg) identifiés étaient : le sexe masculin, un poids initial élevé, la perte de poids précoce, et un % de masse maigre (MM) initial élevé. La Masse Maigre initiale (en kg) est apparue comme le principal facteur explicatif de la perte de poids, indépendamment de l'âge, du sexe, de la taille et de l'IMC initial.

Pour confirmer l'impact de la masse maigre initiale sur la perte de poids, la population a été divisée en tertiles en fonction du % de MM préopératoire. Le groupe avec le % MM initiale le plus élevé avait une perte de poids (EWL%) significativement plus importante.

Les antécédents de chirurgie bariatrique étaient significativement corrélés à l'échec pondéral selon les critères de Reinhold. Nous avons également observé plus de diabétiques dans les groupes avec les moins bons aWL et EWL% mais sans significativité statistique.

Conclusion

Les facteurs prédictifs de bon résultat pondéral à 1 an du bypass gastrique identifiés dans cette étude étaient : le sexe masculin, la perte de poids précoce, l'absence d'antécédent de chirurgie bariatrique, une MM initiale élevée (> 50%).

Le critère de succès pondéral choisi est déterminant dans l'analyse des résultats puisque un poids et un IMC initial élevés étaient associés à un meilleur aWL en kg mais à un moindre EWL%.

Les paramètres biologiques et les co-morbidités ne semblaient pas influencer la perte pondérale, même si nous avons observé plus de diabétiques dans les groupes avec les moins bons résultats en termes d'aWL et EWL%.

L'importance de la MM initiale est apparue comme le meilleur facteur explicatif de succès pondéral, permettant même de prédire la perte de poids à 1 an du bypass gastrique avec la formule : « 0.5kg de poids perdu par kg de masse maigre initiale ».



Preoperative Fat-Free Mass: A Predictive Factor of Weight Loss after Gastric Bypass

Maud Robert · Elise Pelascini · Emmanuel Disse ·
Philippe Espalieu · Gilles Poncet · Martine Laville ·
Christian Gouillat

© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract Weight loss failure occurs in 8 % to 40 % of patients after gastric bypass (GBP). The aim of our study was to analyse the predictive factors of weight loss at 1 year so as to select the best candidates for this surgery and reduce the failures. We included 73 patients treated by laparoscopic GBP. We retrospectively analysed the predictive factors of weight loss in kilograms as well as excess weight loss in percentage (EWL%) at 1 year. The population was divided into tertiles so as to compare the sub-group with the highest weight loss with the sub-group with the least satisfactory results. The significantly predictive factors of a better weight loss in kilograms were male, higher initial weight (144 versus 118 kg, $p=0.002$), a significant early weight loss and a higher preoperative percentage of fat-free mass (FFM%; $p=0.03$). A higher FFM% was also associated with a better EWL% ($p=0.004$). The preoperative FFM (in kilograms) was the principal factor accounting for the weight loss at 1 year regardless of age, gender, height and initial body mass index (BMI; $p<0.0001$). There was a better

correlation between FFM and weight loss (Spearman test, $p=0.0001$) than between initial BMI and weight loss ($p=0.016$). We estimated weight loss at 1 year according to initial FFM using the formula: 0.5 kg of lost weight per kilogram of initial FFM. The initial FFM appears to be a decisive factor in the success of GBP. Thus, the sarcopoenic patients would appear to be less suitable candidates for this surgery.

Keywords Initial fat-free mass · Gastric bypass failure · Predictive factors · Weight loss

Introduction

Because of its efficiency on weight loss and resolution of comorbidities, the gastric bypass (GBP) is the procedure of choice for most bariatric surgeons [1–3]. Short-term results report 65 % of mean excess weight loss (EWL) at 2 years [1, 2, 4], which is more than with restrictive procedures. However, failures are observed: the literature reports up to 40 % of insufficient weight loss [5–8]. Midterm results also show a trend to weight regain within 18 to 24 months after surgery, this trend occurring mainly within 2 to 5 years after the GBP [3, 9–11]. EWL evolution after bariatric surgery remains a major subject of concern, as obesity is a chronic disease with a main risk of recurrence. This is of particular concern since weight loss failure after GBP is difficult to treat and that no consensus yet exists regarding its management.

Several studies have already tried to identify risk factors of GBP failure. Super-obesity [4, 5, 12], binge eating disorders [13, 14], a large gastric pouch [15] and a sedentary way of life [16] are all recurrent factors cited as predictive of insufficient weight loss but remain discussed. A few studies report the negative impact of fat-free mass (FFM) loss after GBP, responsible for a lower resting metabolic rate (RMR)

M. Robert (✉) · E. Pelascini · P. Espalieu · G. Poncet · C. Gouillat
Department of Digestive Surgery and Bariatric Surgery, Hospices
Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital,
Université Claude Bernard Lyon1,
5, Place d'Arsonval,
69 437 Lyon, France
e-mail: maud.robert@chu-lyon.fr

E. Disse · M. Laville
Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition,
Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon,
165, chemin du Grand Revoyet,
69530 Pierre Bénite, France

M. Robert · E. Disse · M. Laville
Unité INSERM 1060, laboratoire CARMEN, Centre de Recherche
en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Centre Hospitalier Lyon Sud,
Université Claude Bernard Lyon1,
165, chemin du Grand Revoyet,
69530 Pierre Bénite, France

Published online: 21 September 2012

Springer

and therefore weight loss failure [17, 18]. Nevertheless, no study has yet identified the influence of preoperative FFM and body composition on weight loss after GBP.

The aim of our study was to analyse the predictive factors of weight loss at 1 year after GBP, and especially the impact of preoperative body composition, so as to select the best candidates for this surgery and reduce the failures.

Materials and Methods

We conducted a retrospective review of our prospectively collected data on obese patients who benefited from a GBP: 81 consecutive patients were operated on between September 2006 and November 2010 and had more than 1 year of follow-up. Eight patients were excluded from the study because they were followed in another centre.

Surgical Procedure

The GBP was done by laparoscopy by two experienced surgeons, using a six-port technique as described by Lonroth et al. [19]. The smallest possible gastric pouch was made (25 cm³) by stapling the stomach using a linear stapler. The first jejunal loop was used and moved up into antecolic position after an epiploic transection so as to perform the gastrojejunal anastomosis. We performed an end-to-side gastrojejunal anastomosis using a linear stapler. Closure of the anterior part of the anastomosis was done using a running suture. The alimentary limb was 150 cm long. A latero-lateral jejuno-jejunal anastomosis was performed with a linear stapler. The closure of the Petersen area was systematic, using a non-resorbable silk suture (2/0).

Pre- and Postoperative Assessment

Different parameters were analysed prior to surgery, 2, 6, 12, 18 and 24 months after GBP and at the end of follow-up.

$$FFM \text{ in male(kilograms)} = 1.1 \times weight(kilograms) - 128 \left[weight(kilograms)^2 / height+(centimetres)^2 \right]$$

$$FFM \text{ in female(kilograms)} = 1.07 \times weight(kilograms) - 148 \left[weight(kilograms)^2 / height(centimetres)^2 \right]$$

Fat mass index (FMI) was also calculated according to the formula: $FMI = (1.2 \times BMI) + (0.23 \times age) - 16.2$ (in male) and $(1.2 \times BMI) + (0.23 \times age) - 5.4$ (in female).

Weight loss failure was defined according to Reinhold's criteria (final BMI ≥ 35 or EWL ≤ 50 %

Clinical Data

Weight evolution was analysed according to weight, body mass index (BMI), absolute weight loss in kilograms (aWL), EWL%, excess BMI loss in percentage (EBL%) and weight regain. We also noted histories of bariatric surgery, mean operative time, postoperative complications and co-morbidities (type 2 diabetes, arterial hypertension, sleep apnoea, dyslipidaemia and arthritis).

Biological Data

We analysed fasting glycaemia (millimoles per litre), HbA1c (percent), creatininaemia (micromoles per litre), leptinaemia (nanograms per millilitre), albuminaemia (grams per litre) and protidaemia (grams per litre).

Paraclinical Data

FFM was quantified (in kilograms) preoperatively using a bioelectrical multi-frequency Bioimpedance Analyser (Bodystat®Quad Scan 4000 device). FFM was also calculated using Hume's and James' formulas [20].

Hume's formula:

$$FFM \text{ in male(kilograms)} \\ = [0.32810 \times weight(kilograms)] \\ + [0.33929 \times height(centimetres)] - 29.5996$$

FFM in female(kilograms)

$$= [0.29569 \times weight(kilograms)] \\ + [0.41813 \times height(centimetres)] - 43.2933$$

James' formula:

[21]. To determine predictive factors of aWL and EWL% at 1 year, the population was divided into thirds so as to compare the sub-group with the highest aWL or EWL% ($n=24$) with the sub-group with the least satisfactory results ($n=24$).

Statistical Analysis

Data were expressed as mean \pm SD for continuous variables or as a percentage for categorical data. Statistical analysis was carried out with MedCalc 9.0.1. A 5 % significance level was used. Means between groups were compared using an unpaired Student's *t* test. Categorical data were compared using a chi-squared test. Linear correlations between FFM estimations and weight loss were determined using a Spearman test. A multi-varied analysis was done to identify the factors accounting for the best weight loss. In order to assess the validity of our predictive weight loss formula compared to the real weight loss achieved, we used a Bland and Altman analysis.

Results

The characteristics of the 73 patients submitted to GBP and included in the study are shown in Table 1. Thirty-one (42.5 %) were super-obese (IMC > 50 kg/m²). Twelve patients out of the 35 diabetics (34.3 %) were treated by insulin. Among the 17 patients with previous bariatric surgical history, 12 had an adjustable gastric band and 5 had a vertical banded gastroplasty.

Mean preoperative FFM measured by bioimpedance in 49 patients was 58.9 kg (\pm 12.9), corresponding to 55.8 % (\pm 9.5) of whole body mass. We found a good linear correlation between estimated FFM using Hume's and James' formula and measured FFM using the Bioimpedance Analyser (Table 2), making it possible to obtain FFM values for all the patients.

Five patients were operated on by laparotomy because of a history of abdominal surgery complicated by a voluminous incisional hernia requiring surgical treatment at the same time. The 68 other procedures were performed by laparoscopy without any conversion into laparotomy. The

Table 1 Initial characteristics of the population studied

	Mean (%)	SD	Minimum	Maximum
Age (years)	44	10.5	23	65
Female	78 % (<i>n</i> =57)			
Height (m)	1.65	0.27	1.50	1.94
Weight (kg)	131.5	24.4	82	198
BMI (kg/m ²)	48	7.8	32	73
Type 2 diabetes	48 % (<i>n</i> =35)			
Sleep apnoea	52 % (<i>n</i> =38)			
Arterial hypertension	48 % (<i>n</i> =35)			
Arthritis	54.8 % (<i>n</i> =40)			
Dyslipidaemia	38.5 % (<i>n</i> =28)			
Previous bariatric surgical history	23.3 % (<i>n</i> =17)			

Table 2 Correlation between preoperative FFM measured by bioimpedance and calculated FFM with Hume's and James' formula

	Mean FFM (kg)	Mean FFM (%)	Rank correlation (bioimpedance/formula)
Bioimpedance (<i>n</i> =49)	58.9 \pm 12.9	55.8 \pm 9.5	–
Hume's formula	65.8 \pm 10.9	50.3 \pm 3.5	<i>r</i> =0.46
James' formula	49.3 \pm 15	38.8 \pm 12.2	<i>r</i> =0.63

mean operative time was 171 min (\pm 52). The mean hospital stay was 5 days (\pm 3). The complication rate was 9 % (*n*=7) corresponding to one brachial nerve compression, one pneumonia, one haemorrhage on port site (the unique complication requiring surgical management), one acute pancreatitis, one gastrojejunal anastomosis haemorrhage requiring transfusion and two postoperative wound infections treated by antibiotics. The mortality was nil.

The mean follow-up was 27 months (\pm 12.6).

Weight loss expressed in aWL (kilograms), BMI (kilograms per square metre), EWL% and EBL% function of time are illustrated in Table 3 and Fig. 1.

Results According to Reinhold's Criteria

Among the 73 patients, 56 (76.7 %) reached Reinhold's criteria during their follow-up and were considered a success: the mean lower weight obtained was 88.7 kg (\pm 19.3) in a mean time of 20 months (\pm 10.6).

Several factors appeared significantly associated with better results in comparing the sub-group reaching Reinhold's criteria to the failed sub-group (Table 4): male gender, low preoperative weight and BMI, a high initial FFM and an early weight loss after GBP. The FMI was also significantly lower in the successful sub-group. There was no difference regarding biological data between both groups. A previous history of bariatric surgery was significantly associated with the failed group. We did not find any difference between preoperative FFM% in the revisional GBP group versus the primary GBP group (49.1 % versus 50.7 %, respectively, *p*=0.09).

Sixteen patients (22 %) regain weight (\geq 5 kg) after an initial postoperative weight loss. The mean weight regain was 7 kg (\pm 4) and occurred around 24 months after the GBP. Weight regain was not statistically associated with the failed group.

Results According to Absolute Weight Loss (aWL in Kilograms)

If considering success or failure according to aWL (in kilograms) rather than function of BMI or EWL%, and when the third of the population with the best results (mean aWL = -55.5 ± 8.3 kg) is compared to the other third with the lowest aWL (-25 ± 5 kg), results were comparable to the previous

Table 3 Evolution of weight, BMI, EWL% and EBL% after GBP

Time (month)	0	2	6	12	18	24	End of the follow up
Weight (kg)	131.5±24.4	115.6±22.3	101.6±21.8	94±21.1	91.9±20.6	90.4±21.0	91.0±20.4
BMI (kg/m ²)	48±7.8	42±7.4	37.1±7.2	34.3±7.2	33.7±7.6	33.5±8.0	33.6±7.0
EWL (%)	0	-25.3±10.4	-46.6±21.8	-55.5±17.4	-57.6±18.1	-58.6±19.0	58.8±19.8
EBL (%)	0	-26.1±10.6	-45.8±13.6	-57.1±17.7	-58.9±18.8	-60.2±19.3	-60.1±20.6

analysis. The factors associated with a significantly improved aWL were male gender, a high early weight loss and a high initial FFM% (Table 5). However, a low initial weight or BMI was associated with a lower aWL. As shown in the previous analysis, biological parameters were not predictive factors of weight loss. There was a significant correlation between aWL at 1 year and initial BMI ($r=0.29$, $p=0.016$), initial weight ($r=0.45$, $p=0.0001$) and initial FFM (in kilograms) measured by bioimpedance or calculated with Hume's formula ($r=0.34$, $p=0.02$ and $r=0.48$, $p=0.0001$; Fig. 2). In a multi-varied analysis, the preoperative

FFM (in kilograms) was the main factor accounting for the aWL at 1 year ($p=0.004$) regardless of age ($p=0.43$), gender ($p=0.78$) and initial BMI ($p=0.61$).

Results According to EWL%

When the tertile of the population with the best EWL% (mean EWL%=-75.5±9.5) was compared to the tertile with the worst EWL% (mean EWL%=-37.4±7.5), we found that age, gender and height were not different between groups. Factors significantly associated with a better EWL% were a low initial weight and BMI, an early weight loss, a high initial FFM and the absence of previous bariatric surgery. Neither comorbidities nor biological data were different between both groups (Table 6). In a multi-varied analysis, the initial BMI was the main factor accounting for the EWL at 1 year ($p=0.004$) independently of age (0.71), gender ($p=0.23$) and initial FFM calculated with Hume's formula ($p=0.36$) or measured by bioimpedance. In the same way, a previous history of bariatric surgery was an independent factor accounting for a low EWL at 1 year ($p=0.005$). Using ROC analysis, the threshold values above which surgery offered the best results in terms of EWL% were an initial FFM > 55.4 % (sensitivity=72 %, specificity=85 %) and an initial BMI ≤ 45 kg/m² (sensitivity=83 %, specificity=83 %).

Influence of the Initial FFM

In order to confirm the beneficial effect of the initial FFM (calculated with Hume's formula) on weight loss, we divided the population into FFM% tertiles and compared the population with the highest FFM% (mean FFM=54.2±2 %) to the population with the lowest FFM (mean FFM=46.4±1.5 %). The sub-group with the highest initial FFM had a significantly better EWL% (Table 7). We estimated weight loss at 1 year in relation to initial FFM to be 0.5 kg of lost weight per kilogram of initial FFM. The estimated weight loss was comparable in both groups (0.52 kg/kg of FFM in the group "high FFM" versus 0.55 kg/kg of FFM in the group "low FFM"). Therefore, it seemed possible to estimate weight loss at 1 year of a GBP with this formula in relation to initial FFM. Yet, we found that estimated weight loss and real weight loss were comparable (Bland and Altman test) thus validating this assessment formula.

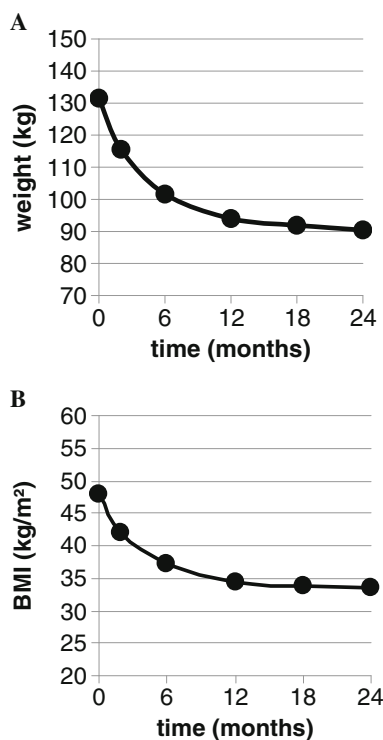


Fig. 1 Evolution of mean body weight (a) and mean BMI (b) after gastric bypass

Table 4 Clinical and paraclinical data associated with success or failure after gastric bypass according to Reinhold's criteria

	"Success" group (n=56)	"Failure" group (n=17)	p
Age (years)	44.8	41.3	0.23
Gender ratio (M/F)	0.36	0.06	0.06
Height (m)	1.66	1.63	0.22
Clinical data			
Initial weight (kg)	126.7	147.4	0.002 ^a
Initial BMI (kg/m ²)	45.8	55.3	<0.0001 ^a
BMI at 2 months (kg/m ²)	39.7	49.2	<0.0001 ^a
BMI at 6 months (kg/m ²)	34.4	44.8	<0.0001 ^a
Weight regain (+5 kg)	21.4 %	23.5 %	0.85
Postoperative complications	4 %	5 %	0.61
Previous bariatric surgery	17.8 %	41.1 %	0.04 ^a
Initial body composition			
FFM% (bioimpedance)	58.8	48.4	0.0003 ^a
FFM% (Hume)	51.3	46.7	<0.0001 ^a
FFM% (James)	42.6	26.1	<0.0001 ^a
FMI%	56.9	69.8	<0.0001 ^a
Co-morbidities			
Type 2 diabetes (%)	52.7	35.5	0.21
Arterial hypertension (%)	52.7	35.5	0.21
Sleep apnoea (%)	51.0	58.8 %	0.57
Dyslipidaemia (%)	41.8 %	29.4 %	0.36
Arthritis (%)	49 %	76.4 %	0.04 ^a
Initial biological parameters			
Albuminaemia (g/L)	39.1	39.6	0.6
Creatininaemia (μmol/L)	70.1	71.3	0.84
Fasting glycaemia (mmol/L)	7.1	5.9	0.18
HbA1c (%)	7.27	6.65	0.28
Leptin (ng/ml)	46.11	50.35	0.69

^aStatistically significant

Discussion

Our results in terms of weight loss after laparoscopic GBP are similar to the literature data reporting between 60 % and 70 % EWL at 2 years [1, 4, 22, 23]. Indeed, we noted 58.6 % of mean EWL at 2 years and a mean loss of 41.1 kg and 14.5 points of BMI. Even if our EWL% at 2 years is similar to literature data, it still remains below other series publishing up to 75 % EWL [23, 24]; this could be explained by the high proportion of super-obese patients in our population (42.5 %) knowing that an initial BMI over 50 is considered by many authors as a risk factor of poor weight loss after GBP [4, 5, 12]. The other factor that could contribute to poor results is a previous history of bariatric surgery (vertical banded gastroplasty, LAGB) accounting for 23.3 % in our series. Indeed, several authors reported poor results and less weight loss after revisional bariatric surgery [24, 25] with a significantly higher complication rate [26–28]. We also noticed in our study that a history of previous bariatric surgery was significantly associated with

the failed sub-group (41.1 % versus 17.8 % in the successful sub-group, $p=0.04$). Even if Suter et al. [29] showed similar results in terms of safety and efficiency between primary GBP and revisional GBP, many authors have demonstrated less satisfactory results after revisional procedures. Indeed, in their series of 122 patients (61 revisional GBP compared to 61 primary GBP), Zingg et al. [30] found a lower weight loss at 1 year after revisional GBP (58.5 % versus 85.9 %, $p<0.001$). Therefore, the inferiority of our results in terms of weight loss compared to some other series could be due to the high proportion of revisional GBP (23.3 %), whereas this population has already selected itself out as patients who are at higher risk for failure after another procedure. In spite of the 23.3 % of revisional surgery, our 9 % complication rate is still low in comparison to other series (16.9 % in the meta-analysis of Maggard et al. [31]) which can be explained by the long experience of both surgeons.

In our series, 76.7 % of the patients reached Reinhold's criteria ($BMI<35$ and $EWL\geq 50$ %) and were therefore in the successful group with a mean weight of 88.7 kg in a

Table 5 Clinical and paraclinical data associated with high or low absolute weight loss (aWL) after gastric bypass

	"High aWL" group (n=24)	"Low aWL" group (n=24)	p
Mean aWL (kg)	-55.5±8.3	-25±5	0.0001 ^a
Age (years)	45	44	0.8
Gender ratio (M/F)	0.61	0.09	0.02 ^a
Height (m)	1.69	1.62	0.02 ^a
Clinical data			
Initial weight (kg)	144.4	118.0	0.0001 ^a
Initial BMI (kg/m ²)	50.1	45.1	0.01 ^a
aWL at 2 months (kg)	18.1	14.2	0.002 ^a
aWL at 6 months (kg)	36.0	22.9	<0.0001 ^a
Postoperative complications	3 %	2 %	0.9
Previous bariatric surgery	17.0	37.5	0.1
Initial body composition			
FFM in kg (bioimpedance)	63.7	53.1	0.01 ^a
FFM in kg (Hume)	72.1	59.6	0.0001 ^a
FFM in kg (James)	53.1	47.4	0.15
FMI%	61.1	58.0	0.3
Co-morbidities			
Diabetes (%)	50.0	60.1	0.46
Arterial hypertension (%)	62.5	34.8	0.05
Sleep apnoea (%)	50.0	47.8	0.88
Dyslipidaemia (%)	54.1	26.1	0.05
Arthritis (%)	75.0	43.5	0.02 ^a
Initial biological parameters			
Creatininaemia (μmol/L)	74.6	68.0	0.36
HbA1c (%)	7.2	7.4	0.8
Leptin (ng/ml)	41.5	50.5	0.4

^aStatistically significant

mean time of 20 months after GBP. Therefore, 24.3 % of the patients had an insufficient weight loss at 20 months illustrating that obesity is a chronic disease with a high risk of recurrence. Indeed, 8 % to 40 % of long-term failures are

reported in the literature after GBP [9–11, 32, 33]. Obesity recurrence after GBP remains a major subject of concern especially as it is difficult to treat and that no consensus exists yet on its management. Weight regain is often seen in

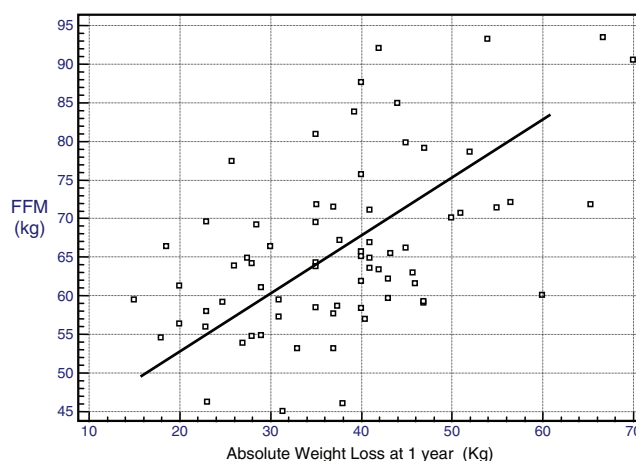
Fig. 2 Linear correlation between initial FFM (in kilograms) and absolute weight loss 1 year after gastric bypass. FFM was estimated by Hume's formula

Table 6 Clinical and paraclinical data associated with high or low excess weight loss (EWL%) after gastric bypass

	"High EWL%" group (n=24)	"Low EWL%" group (n=24)	p
Mean EWL (%)	-75.5	-37.4	<0.0001 ^a
Age (years)	44.6	45.1	0.87
Gender ratio (M/F)	0.33	0.15	0.27
Height (m)	1.65	1.63	0.39
Clinical data			
Initial weight (kg)	119.1	139.0	0.0034 ^a
Initial BMI (kg/m ²)	43.0	52.5	<0.0001 ^a
aWL at 2 months (kg)	18.9	15.3	0.09
aWL at 6 months (kg)	32.7	25.4	0.0005 ^a
Postoperative complications	3 %	7 %	0.3
Previous bariatric surgery	12.5	50.0	0.004 ^a
Initial body composition			
FFM% (bioimpedance)	59.7	50.4	0.004 ^a
FFM% (Hume)	52.3	48.3	<0.0001 ^a
FFM% (James)	45.9	31.8	<0.0001 ^a
FMI%	53.9	66.6	<0.0001 ^a
Co-morbidities			
Diabetes (%)	37.5	47.8	0.48
Arterial hypertension (%)	54.1	47.8	0.67
Sleep apnoea (%)	41.0	65.2	0.11
Dyslipidaemia (%)	50.1	26.1	0.09
Arthritis (%)	45.8	56.5	0.47
Initial biological parameters			
Creatininaemia (μmol/L)	67.5	73.3	0.32
Albuminaemia (g/L)	39.6	39.4	0.9
HbA1c (%)	7.0	6.5	0.31
Leptin (ng/ml)	52.8	51.5	0.91

^aStatistically significant

the second year after GBP [11, 34] and begin after having reached the minimum weight at around 18 months [3, 9]. Hsu et al. [7] report 30 % of weight regain 18 to 24 months after GBP. Magro et al. [9] found 46 % of weight regain at 2 years in a retrospective review of 782 GBP. We also found 22 % of weight regain in our population with a mean gain of 7 kg in a mean time of 24 months.

Several studies have tried to identify the risk factors of GBP failure: super-obesity [4, 12, 34], binge eating disorders [13, 14, 35], and absence of clinical and psychological follow-up [36] are often cited factors. Other data suggest that the size of the gastric pouch could be a main factor of weight loss,

making the hypothesis that the gastric pouch may dilate itself with time and change in eating habits. Gastric pouch dilatation could be responsible for weight regain being correlated to satiety disappearance [3, 15, 37–39].

Other authors have reported a negative correlation between diabetes and weight loss [40–45]. Carbonell et al. [44] found this negative correlation in a study of 3,193 patients with 20 % of diabetics: EWL at 1 year was 60.8 % in the diabetic group versus 67.6 % in the non-diabetic group ($p < 0.0001$); this correlation was independent of the initial weight. Coupaye et al. [46] showed that taking an anti-diabetic treatment was correlated to a lower weight loss rather than the presence of

Table 7 Mean EWL% and weight 1 year after gastric bypass in the population with a high preoperative FFM% compared to the population with a low preoperative FFM%

	"High preoperative FFM" group (n=24)	"Low preoperative FFM%" group (n=24)	p
Mean FFM%	54.2	46.4	<0.0001 ^a
Mean EWL at 1 year (%)	-63	-43	<0.0001 ^a
Mean weight at 1 year (kg)	86.7	107.2	0.0005

^aStatistically significant

diabetes itself. A pathophysiologic explanation could be that the increase of insulinaemia and/or insulin sensibility could be responsible for an anabolic action with lipogenesis stimulation, triglycerides synthesis and adipocytes differentiation. This could explain a lower weight loss. However, this observation is still controversial.

A recent study by Yip et al. [47] has demonstrated an equivalent weight loss in a matched cohort with and without type 2 diabetes, 12 months after GBP. Indeed, after matching on appropriate factors (age, sex, race and preoperative BMI) associated with weight loss outcomes, EWL% is similar in diabetic and non-diabetic subjects. In our series, we observed more diabetics in the “low aWL” group (60 %) than in the “high aWL” group (50 %), but it was not statistically significant ($p=0.46$). In the same way, there were more diabetics in the “low EWL%” group (47.8 %) than in the “high EWL%” group (37.5 %), which was not statistically significant again ($p=0.48$). Paradoxically, according to Reinhold's criteria, there were fewer diabetics in the failed group (35.5 %) than in the successful group (52.7 %), but this was not statistically significant (0.21). If our population were bigger, perhaps we would also observe the higher prevalence of diabetics in the group with less weight loss.

Another risk factor of weight loss failure put forward by many authors is the loss of FFM responsible for a decrease in resting energy expenditure [17, 48], emphasizing the importance of a regular physical activity after GBP [16].

In our study, using the current criterion of Reinhold, factors significantly associated with GBP success were male gender, a low initial weight and BMI, an early weight loss, GBP as a primary procedure and a high percentage of preoperative FFM. Indeed, we found a mean of 58.8 % of FFM measured by bioimpedance in the success group versus 48.4 % in the failed group ($p=0.0003$); the FMI was also significantly lower in the success group (56.9 % versus 69.8 %). Nevertheless, Reinhold's criteria benefit the results of patients with low initial BMI, who can reach a BMI<35 more easily than super-obese patients. Yet, several series report a large proportion of super-obese patients [34, 49]. Many authors have tried to define other criteria of GBP success in terms of weight loss [5, 49–52]. Thus, Biron et al. [51] suggested that the target BMI could be <35 when the initial BMI is <50 and that the target BMI could be <40 when the initial BMI is ≥ 50 . Van de Laar et al. [49] suggested estimating the absolute value of weight loss in kilograms so as to rule out variations due to the initial BMI. Using aWL in kilograms to evaluate GBP results in order not to favour low BMI at the expense of the super-obese, we found that a high FFM% was significantly associated with better results at 1 year. In a multi-varied analysis, the preoperative FFM (in kilograms) was also the principal factor accounting for the aWL at 1 year regardless of age, gender and initial BMI.

In the same way, using EWL% to evaluate GBP results, we found that the tertile of the population with the best results was significantly associated with a low initial weight and BMI, early weight loss, the absence of previous bariatric surgery and a higher preoperative FFM. In a multi-varied analysis, a previous history of bariatric surgery was the principal factor accounting for the worst results at 1 year, regardless of age, gender and initial BMI.

In total, in an unvaried analysis, initial FFM was significantly correlated to better results, whatever the criteria used (Reinhold, aWL and EWL%). Therefore, the initial FFM seems to be a major predictive factor of weight loss 1 year after a GBP. Indeed, the tertile of our population with the highest preoperative FFM had a significantly higher EWL% than the tertile with the lowest initial FFM. A preoperative FFM%>55.4 % was correlated to a better EWL% 1 year after GBP. Moreover, preoperative FFM appeared to be a reliable predictive factor of weight loss 1 year after GBP, which was estimated to be 0.5 kg of lost weight per kilogram of initial FFM. Whereas several studies have already reported the relevance of maintaining the percentage of postoperative FFM so as to promote weight loss [16, 17, 48], no one has yet worked on the impact of initial FFM on GBP results. Indeed, many authors highlight the relevance of preserving the postoperative FFM%, which is positively correlated to RMR and could prevent weight regain. However, beyond the impact of FFM loss and the decrease in RMR after GBP, our results seem to demonstrate the real negative effect of initial sarcopenia on weight loss: a low initial FFM appeared to be a major predictive factor of poor results after GBP. That raises the question of the real efficacy of the GBP in sarcopenic patients in whom a more efficient procedure in terms of weight loss could be preferable. Indeed, many authors have reported the superiority of biliopancreatic diversion (BPD) towards GBP in terms of weight loss and its durability [31, 53]. Thus, Calmes et al. [32] prefer to perform a revisional BPD better than a revisional GBP in case of LAGB failure. Topart et al. [54] also report a better weight loss after revisional BPD than after revisional GBP in case of gastric band failure.

Conclusion

Body composition and above all the initial FFM appear to be a decisive factor in the success of GBP. Weight loss at 1 year can be assessed by the formula: 0.5 kg of lost weight per kilogram of initial FFM. Thus, apart from the impact of the initial BMI, the estimated FFM seems to be a very good means of predicting the real weight loss at 1 year after GBP. Therefore, the sarcopenic patients (FFM%<55 %) could be less suitable candidates for this surgery, particularly since the initial BMI is over 45 kg/m².

Conflicts of interest The authors certify having no disclosure and no commercial interest in the subject of study.

References

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–37.
- Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA*. 2005;294:1909–17.
- White S, Brooks E, Jurikova L, et al. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:155–63.
- O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, et al. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg*. 2006;16:1032–40.
- Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 2006;244:734–40.
- Mali JJ, Valezi AC, de Menezes MC. Weight loss outcome after silastic ring Roux-en-Y gastric bypass: five years of follow-up. *Obes Surg*. 2007;17:1287–91.
- Hsu LK, Benotti PN, Dwyer J, et al. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. *Psychosom Med*. 1998;60:338–46.
- Fobi MA, Lee H, Igwe Jr D, et al. Revision of failed gastric bypass to distal Roux-en-Y gastric bypass: a review of 65 cases. *Obes Surg*. 2001;11:190–5.
- Magro DO, Geloneze B, Delfino R, et al. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg*. 2008;18:648–51.
- Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:127–32.
- Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20 % complication related to PYY. *Nutrition*. 2008;24:832–42.
- Bloomston M, Zervos EE, Camps MA, et al. Outcome following bariatric surgery in super versus morbidly obese patients: does weight matter? *Obes Surg*. 1997;7:414–9.
- Malone M, Alger-Mayer S. Binge status and quality of life after gastric bypass surgery: a one-year study. *Obes Res*. 2004;12:473–81.
- Hsu LK, Betancourt S, Sullivan SP. Eating disturbances before and after vertical banded gastroplasty: a pilot study. *Int J Eat Disord*. 1996;19:23–34.
- Roberts K, Duffy A, Kaufman J, et al. Size matters: gastric pouch size correlates with weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2007;21:1397–402.
- Stegen S, Derave W, Calders P, et al. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. *Obes Surg*. 2011;21:61–70.
- Faria SL, Kelly E, Faria OP. Energy expenditure and weight regain in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19:856–9.
- Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg*. 2006;16:1602–8.
- Lonroth H, Dalenback J, Haglund E, et al. Laparoscopic gastric bypass. Another option in bariatric surgery. *Surg Endosc*. 1996;10:636–8.
- Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Pathol*. 1966;19:389–91.
- Reinhold RB. Critical analysis of long-term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;155:385–94.
- Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg*. 2001;23:279–89.
- Suter M, Giusti V, Héraief E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: initial 2-year experience. *Surg Endosc*. 2003;17:603–9.
- Cadière GB, Himpens J, Bazi M, et al. Are laparoscopic gastric bypass after gastroplasty and primary laparoscopic gastric bypass similar in terms of results? *Obes Surg*. 2011;21:692–8.
- Slegtenhorst BR, van der Harst E, Demirkiran A, et al. Effect of primary versus revisional Roux-en-Y gastric bypass: inferior weight loss of revisional surgery after gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 (in press).
- Roller JE, Provost DA. Revision of failed gastric restrictive operations to Roux-en-Y gastric bypass: impact of multiple prior bariatric operations on outcome. *Obes Surg*. 2006;16:865–9.
- Nesset EM, Kendrick ML, Houghton SG, et al. A two-decade spectrum of revisional bariatric surgery at a tertiary referral center. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:25–30.
- Gagner M, Gumbs AA. Gastric banding: conversion to sleeve, bypass, or DS. *Surg Endosc*. 2007;21:1931–5.
- Suter M, Ralea S, Millo P, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass after failed vertical banded gastroplasty: a multicenter experience with 203 patients. *Obes Surg*. 2012;22:1554–61.
- Zingg U, McQuinn A, DiValentino D, et al. Revisional vs. primary Roux-en-Y gastric bypass—a case-matched analysis: less weight loss in revisions. *Obes Surg*. 2010;20:1627–32.
- Maggard MA, Shugart LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142:547–59.
- Calmes JM, Giusti V, Suter M. Reoperative laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: an experience with 49 cases. *Obes Surg*. 2005;15:316–22.
- MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. Late outcome of isolated gastric bypass. *Ann Surg*. 2000;231:524–8.
- Diniz Mde F, Passos VM, Barreto SM, et al. Different criteria for assessment of Roux-en-Y gastric bypass success: does only weight matter? *Obes Surg*. 2009;19:1384–92.
- Freire RH, Borges MC, Alvarez-Leite JI, et al. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2012;28:53–8.
- Cook CM, Edwards C. Success habits of long-term gastric bypass patients. *Obes Surg*. 1999;9:80–2.
- Fobi MA, Lee H. The surgical technique of the Fobi-Pouch operation for obesity (the transectedsilastic vertical gastric bypass). *Obes Surg*. 1998;8:283–8.
- Gobble RM, Parikh MS, Greives MR, et al. Gastric banding as a salvage procedure for patients with weight loss failure after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2008;22:1019–22.
- Müller MK, Wildi S, Scholz T, et al. Laparoscopic pouch resizing and redo of gastro-jejunal anastomosis for pouch dilatation following gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1089–95.
- Ma Y, Patago SL, Olendzki BC, et al. Predictors of weight status following laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16:1227–31.
- Hatoum IJ, Stein HK, Merrifield BF, et al. Capacity for physical activity predicts weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity*. 2009;17:92–9.
- Melton GB, Steele KE, Schweitzer M, et al. Suboptimal weight loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities and insurance status with outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:250–5.
- Campos GM, Rabl C, Mulligan K, et al. Factors associated with weight loss after gastric bypass. *Arch Surg*. 2008;143:877–83.
- Carbonell AM, Wolfé LG, Meador JG, et al. Does diabetes affect weight loss after gastric bypass? *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:441–4.
- Perugini RA, Mason R, Czerniach DR, et al. Predictors of complication and suboptimal weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Arch Surg*. 2003;138:541–6.

46. Coupaye M, Sabaté JM, Castel B, et al. Predictive factors of weight loss 1 year after laparoscopic gastric bypass in obese patients. *Obes Surg.* 2010;20:1671–7.
47. Yip K, Heinberg L, Giegerich V, et al. Equivalent weight loss with marked metabolic benefit observed in a matched cohort with and without type 2 diabetes 12 months following gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2012 (in press).
48. Das SK, Roberts SB, McCrory MA, et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:22–30.
49. van de Laar A, de Caluwé L, Dillemans B. Relative outcome measures for bariatric surgery. Evidence against excess weight loss and excess body mass index loss from a series of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2011;21:763–7.
50. Brolin RE, Kenler HA, Gorman RC, et al. The dilemma of outcome assessment after operations for morbid obesity. *Surgery.* 1989;105:337–46.
51. Biron S, Hould FS, Lebel S, et al. Twenty years of biliopancreatic diversion: what is the goal of the surgery? *Obes Surg.* 2004;14:160–4.
52. Dallal RM, Quebbemann BB, Hunt LH, et al. Analysis of weight loss after bariatric surgery using mixed-effects linear modeling. *Obes Surg.* 2009;19:732–7.
53. Strain GW, Gagner M, Inabnet WB, et al. Comparison of effects of gastric bypass and biliopancreatic diversion with duodenal switch on weight loss and body composition 1–2 years after surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:31–6.
54. Topart P, Becouarn G, Ritz P. Biliopancreatic diversion with duodenal switch or gastric bypass for failed gastric banding: retrospective study from two institutions with preliminary results. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:521–5.

4.2. Impact de la perte pondérale et du contrôle glycémique dans la résolution du diabète après chirurgie bariatrique

Article 2

“ Predictive factors of type 2 diabetes remission after bariatric surgery: impact of surgical techniques.”

Robert M, Ferrand-Gaillard C, Disse E, Espalieu P, Laville M, Gouillat C, Thivolet C.
Obes Surg 2013

Problématique et objectif du travail

Au-delà de la perte pondérale, la chirurgie bariatrique est pour de nombreuses équipes médicales le moyen d'améliorer les désordres métaboliques et notamment le diabète de type 2. Alors que deux récents essais prospectifs randomisés ont démontré la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical optimisé pour contrôler le diabète de type 2, plus de 50% des patients n'étaient pas en rémission à 1 an de la chirurgie. La rémission n'est pas non plus synonyme de guérison puisque l'étude SOS a montré une diminution du % de patients en rémission à 10 ans de l'intervention, en parallèle avec une augmentation de l'incidence du diabète chez les opérés après 10 ans de suivi. Plusieurs hypothèses visant à expliquer les mécanismes physiologiques d'amélioration du contrôle glycémique après chirurgie ont été faites. Alors que des données de la littérature suggèrent l'impact majeur des changements hormonaux et du microbiote intestinal, d'autres soulignent l'importance de la perte pondérale dépendant de la technique opératoire.

Ainsi, alors que les indications de chirurgie bariatrique glissent doucement d'un objectif pondéral vers un objectif de contrôle métabolique, force est de constater que les facteurs prédictifs de rémission du diabète après chirurgie restent mal connus.

A partir d'une cohorte de 46 patients diabétiques opérés par une des 3 techniques les plus populaires (anneau gastrique, sleeve gastrectomy, bypass gastrique), le but de notre travail était d'identifier des facteurs prédictifs de rémission du diabète 1 an après chirurgie et notamment l'influence de la technique opératoire sur le % de rémission.

Nous avons constaté une efficacité pondérale similaire dans les groupes Sleeve et bypass, mais supérieure à l'anneau gastrique. Le taux de rémission du DT2 à 1 an était de 62.8%, sans

différence significative entre les techniques opératoires. Atteindre un IMC < 35 kg/m² était prédictif de rémission du diabète, quel que soit la procédure chirurgicale.

Les facteurs préopératoires prédictifs de rémission du DT2 identifiés étaient : un IMC ≤ 50, une ancienneté du diabète ≤ 4 ans, une HbA1c ≤ 7.1%, une GAJ < 1.14 g/l et l'absence d'insulinothérapie.

Conclusion

Cette étude nous a permis d'établir un score prédictif de résolution du diabète après chirurgie : la présence de 3 facteurs préopératoires sur les 5 cités précédemment était fortement prédictive de rémission (sensibilité = 93%, spécificité = 94%).

Ainsi, les paramètres reflétant le dysfonctionnement des cellules β tels que l'ancienneté du diabète et le taux d'HbA1c, de même que le bon contrôle glycémique préopératoire pourraient être des facteurs plus importants que le type de technique opératoire dans la rémission du DT2. L'importance de la perte pondérale obtenue, quel que soit la technique opératoire, semblait également un facteur déterminant de la rémission du diabète puisqu'atteindre un IMC < 35 était également parmi les facteurs prédictifs de rémission.

Bien que l'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la résolution du diabète de type 2 soit certaine, l'impact des paramètres métaboliques initiaux de même que l'impact de la perte pondérale semblent des paramètres à prendre en considération, avant de s'interroger sur le type de procédure chirurgicale à privilégier pour obtenir la rémission.



Predictive Factors of Type 2 Diabetes Remission 1 Year After Bariatric Surgery: Impact of Surgical Techniques

M. Robert · C. Ferrand-Gaillard · E. Disse · P. Espalieu ·
C. Simon · M. Laville · C. Gouillat · C. Thivolet

Published online: 25 January 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract Type 2 diabetes (T2D) remission after bariatric procedures has been highlighted in many retrospective and some recent prospective studies. However, in the most recent prospective study, more than 50 % of patients did not reach T2D remission at 1 year. Our aim was to identify baseline positive predictors for T2D remission at 1 year after bariatric surgery and to build a preoperative predictive score. We analysed the data concerning 161 obese operated on between June 2007 and December 2010. Among them, 46 were diabetic and were included in the study—11 laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), 26 Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and 9 sleeve gastrectomy (SG). We compared anthropometric and metabolic features during 1 year of follow-up. A receiver operating characteristic analysis was performed to predict T2D remission. RYGB and SG were similarly efficient for body weight loss and more efficient than LAGB; 62.8 % of patients presented with T2DM remission at 1 year, with no significant

difference according to the surgical procedure. A 1-year body mass index (BMI) $<35 \text{ kg m}^{-2}$ was predictive of T2DM remission whatever the procedure. The preoperative predictive factors of diabetes remission were baseline BMI $\leq 50 \text{ kg m}^{-2}$, duration of type 2 diabetes ≤ 4 years, glycaated haemoglobin $\leq 7.1 \%$, fasting glucose $<1.14 \text{ g/l}$ and absence of insulin therapy. A short duration of diabetes and good preoperative glycaemic control increase the rate of T2DM remission 1 year after surgery. Preoperative metabolic data could be of greater importance than the choice of bariatric procedure.

Keywords Bariatric surgery · Obesity · Type 2 diabetes · HbA1c

Introduction

The efficacy of bariatric surgery in improving and even normalising glucose levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) obese subjects has been confirmed in a large number of observational studies [1]. In addition, two recent prospective studies [2, 3] confirmed that medical therapy plus bariatric surgery achieved glycaemic control in significantly more patients than medical therapy alone. Bariatric surgery has been recently endorsed in the clinical practice recommendations of the American Diabetes Association [4]. Indeed, it is recommended that bariatric surgery should be considered for adults with body mass index (BMI) $\geq 35 \text{ kg m}^{-2}$ and type 2 diabetes, especially if diabetes or comorbidities are difficult to control with lifestyle and pharmacologic therapy [4]. Indications for bariatric surgery are therefore sliding from weight loss management to metabolic control. Large evidence implicating the gut as an important metabolic regulator suggests that plausible weight-independent metabolic mechanisms could be involved in the remission of T2DM in some bariatric procedures [5, 6]. Several hypotheses have been

M. Robert and C. Ferrand-Gaillard are equally contributed to the study.

M. Robert (✉) · P. Espalieu · C. Gouillat
Department of Digestive Surgery, Hospices Civils de Lyon,
Hôpital Edouard Herriot, 5, place d'Arsonval,
69008 Lyon, France
e-mail: maud.robert@chu-lyon.fr

C. Ferrand-Gaillard · E. Disse · C. Simon · M. Laville ·
C. Thivolet
Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition,
Specialized and Integrated Center for Obesity Management,
Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud,
165, chemin du Grand Revoyet,
69530 Pierre-Bénite, France

E. Disse · C. Simon · M. Laville
CENS—Centre Européen Nutrition et Santé, Centre de Recherche
en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Unité INSERM 1060,
laboratoire CARMEN, Université Claude Bernard Lyon,
1.165, chemin du Grand Revoyet,
69530 Pierre-Bénite, France

raised among which hormonal and gut flora change. The meta-analysis of Buchwald et al. [1] showed substantial differences in the efficacy of different bariatric procedures in metabolic control. However, these differences in metabolic efficacy could be supported by differences in levels of weight loss. In the recent prospective study of Schauer et al. [2], Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) showed similar results concerning T2DM remission at 1 year, respectively 42 and 37 %. Thus, about 60 % of T2DM patients do not reach diabetes remission 1 year after bariatric surgery. Obviously, baseline predictive factors for T2DM remission after the most popular bariatric procedures (laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), RYGB, SG) are still lacking.

In this study, we retrospectively investigated whether T2DM remission at 1 year of follow-up could be different according to the three most popular bariatric procedures. We tried to define a simple clinical predictive score of T2DM remission after bariatric surgery in order to improve the T2DM management algorithm.

Materials and Methods

The study was done at the Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, Centre Hospitalier Lyon-Sud (Lyon, France). It is a retrospective and observational study. We screened 161 consecutive obese subjects ($BMI \geq 35 \text{ kg m}^{-2}$), who underwent bariatric surgery between June 2007 and October 2010 at the Department of Digestive Surgery of Edouard Herriot Hospital (Lyon, France). Among these patients, 46 had T2DM before surgery and were eligible for that study. Of these 46 patients, 11 had LAGB, 26 had laparoscopic RYGB and 9 had laparoscopic SG. Evolutions of weight, BMI and percentage of excess BMI loss (EBL%) were recorded during the first year of follow-up. The diagnosis of T2DM and T2DM remission was made according to the American Diabetes Association guidelines [4]. Diabetes remission was defined as cessation of anti-diabetic treatments and glycated haemoglobin (HbA1c) $< 6\%$ and/or fasting blood glucose levels $< 100 \text{ mg/dl}$. Insulin resistance was assessed by the Homeostasis Model Assessment—Insulin Resistance Index (HOMA-IR) [7], insulin sensitivity by quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) [8] and McAuley index [9].

Preoperative and postoperative features at 3 and 6 months and 1 year were collected retrospectively using a computerised database devoted to bariatric surgery patients. Preoperatively, data concerning duration of T2DM and T2DM treatments were collected. At baseline and during follow-up, we measured, calculated or assessed body weight, BMI, EBL%, HbA1c, fasting glycaemia, fasting insulinaemia, HOMA-IR, QUICKI, McAuley index, C-reactive protein

(CRP), triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and T2DM treatment.

Surgical Procedures

All the patients were operated on by laparoscopy, by the same experienced surgeon. Patients were placed in a semi-sitting position. A 15-mmHg pneumo-peritoneum was performed.

Laparoscopic Adjustable Gastric Banding

Five ports were used. Two types of band were placed using the pars flaccida technique: MID band® or SAGB (Ethicon®). The band was fixed performing a gastro-gastric valve with nonresorbable stitches.

Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass

Six ports were used. A small gastric pouch was made (30 cc). A 150-cm-long antecolic alimentary limb was performed. A gastro-jejunal anastomosis was made using linear stapling according to the Lonroth technique. A side-to-side jejuno-jejunal anastomosis was performed 30 cm away from the angle of Treitz using linear stapling. The mesenteric defect was closed using nonresorbable stitches. Drainage was systematic.

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Five ports were used. A 37-French tube was used to calibrate the sleeve gastrectomy. The gastric section began 6 cm away from the pylorus. Buttress material was used (Duet®) to reinforce the staple line. Drainage was systematic.

Statistical Analysis

Baseline differences between groups were assessed by the Kruskal–Wallis test. Group differences in the EBL% during the follow-up were determined by ANOVA repeated measures. Prediction of T2DM remission at 1 year was assessed by a receiver operating characteristic (ROC) analysis: ROC area under curves (AUCs) were quantified for each variable. Optimal cut-off values for each predictive variable were determined as the best compromise between prediction sensitivity and specificity. Positive likelihood ratio was calculated as $LR + = \text{sensitivity} / (1 - \text{specificity})$. Positive predictive values (PPV) for the general population were calculated as $PPV = \text{prevalence of T2DM remission after bariatric surgery in the general population} \times LR+$. This prevalence was fixed at a rate of 68.5 % for the surgical procedures used in this study, according to the meta-analysis of Buchwald et al. [1]. $p < 0.05$ was considered significant.

We used MedCalc 9.0 (MedCalc Software, Belgium) for statistical analysis.

Results

Baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. There were significant differences concerning age, weight and BMI according to the surgical procedure. Indeed, patients who underwent LABG were younger than those who underwent RYGB and SG. Similarly, patients who underwent SG were heavier than those who underwent LAGB and RYGB, since SG is proposed to patients with the highest BMI as a first-stage procedure before a duodenal switch. Notably, there was no difference between surgical procedure groups concerning diabetes duration, type of diabetes treatments, glucose homeostasis (HbA1c, fasting glycaemia) and insulin resistance parameters (HOMA-IR, QUICKI and McAuley index). Concerning T2DM treatment at baseline, 23 % of subjects were treated with lifestyle therapy alone, 54 % had oral anti-diabetic (OAD) agents without insulin therapy and 23 % had insulin therapy ±OAD agents. Weight evolution during the first year of follow-up is presented in Fig. 1. At 1 year, the EBL% was 33 % for the LAGB group, 54.5 % for the RYGB group and 48.8 % for the SG group. The EBL% for the LAGB group was significantly lower than for the RYGB and the SG groups from the third month to the end of the follow-up ($p < 0.01$, ANOVA repeated measures). By contrast, the EBL% did not significantly differ between the RYGB and the SG groups at each stage of the follow-up. Diabetes remission was observed in 35 % of the subjects at 3 months, 52.3 % at 6 months and 62.8 % at 1 year of follow-up. At 1 year, the type of surgical procedure had no significant influence on the percentage of diabetes remission (LAGB 50 %, RYGB 74 %, SG 50 %, $p > 0.05$ McNemar test), despite observing a higher rate of remission after gastric bypass. Among the 17 subjects who did not achieve remission, 12 (72 %) had a decrease in anti-diabetic medication during the 1-year follow-up. Only 5 of the 46 T2DM subjects did not have any modification of their medical treatment, representing 10.8 % of the whole population. Thus, 89.2 % of the diabetic population experienced an improvement in T2DM management after bariatric surgery. Predictive factors of diabetes remission at 1 year after bariatric surgery were assessed by ROC analysis. The AUC ROC of each putative predictive factor is presented in Table 2. Age, sex and indicators of insulin resistance were not predictive of diabetes remission in our study. Moreover, the surgical procedure and the amount of weight loss (EBL%) during the follow-up were not predictive factors of diabetes remission at 1 year. By contrast, the identified predictive factors were baseline and 1-year BMI with respective cut-off values at ≤ 50

Table 1 Baseline characteristics of the study population

	Whole population				p and post hoc test differences between groups		
	46	11	26	9	AGB	GB	SG
n	46	11	26	9			
Sex ratio (M/F)	0.32	0.27	0.36	0.44			
Age (years)	45.3±1.6 (23–65)	36.8±3.4 (23–61)	46.9±1.8 (33–65)	51.1±3.5 (31–62)			AGB vs GB, AGB vs SG
Weight (kg)	134.9±3.1 (97.9–184)	130.2±5.7 (101–172)	130.5±3.8 (97.9–173)	153.8±6.8 (111–184)			SG vs AGB, SG vs GB
Height (m)	1.65±0.01 (1.51–1.94)	1.65±0.03 (1.52–1.88)	1.65±0.02 (1.51–1.94)	1.67±0.04 (1.52–1.88)			
BMI (kg m ⁻²)	49.5±1.22 (34.5–70.9)	47.8±1.88 (34.5–54)	47.9±1.33 (35.6–60.0)	56.1±3.8 (40.5–70.9)			
Diabetes duration (years)	3.0 (2.0–6.42)	2.0 (1.0–18.2)	4.0 (2.0–8.3)	3.0 (1.0–17.3)			
HbA1c (%)	7.44±0.24 (5.7–11.4)	6.70±0.36 (5.8–9.5)	7.84±0.36 (5.7–11.4)	7.21±0.48 (6.2–10.2)			
Fasting glycaemia (g/l)	129±7 (67–287)	109±8 (76–162)	134±11 (67–287)	143±16 (93–227)			
Fasting insulinaemia (mU/l)	12.5 (2.2–213)	14.7 (3.2–29)	9.8 (2.2–32.5)	14.5 (4.8–213)			
HOMA-IR	3.88 (0.44–20.2)	4.72 (0.70–8.51)	2.22 (0.44–11.5)	4.77 (1.32–20.2)			
QUICKI	0.310 (0.210–0.44)	0.325 (0.280–0.410)	0.340 (0.270–0.440)	0.300 (0.210–0.370)			
McAuley index	5.63 (3.3–11.3)	5.06 (4.6–9.1)	5.63 (3.8–11.3)	5.95 (3.3–7.1)			

Differences between surgical procedures were assessed by the Kruskal–Wallis test followed by a post hoc analysis LAGB laparoscopic adjustable gastric banding, RYGB Roux-en-Y gastric bypass, SG sleeve gastrectomy

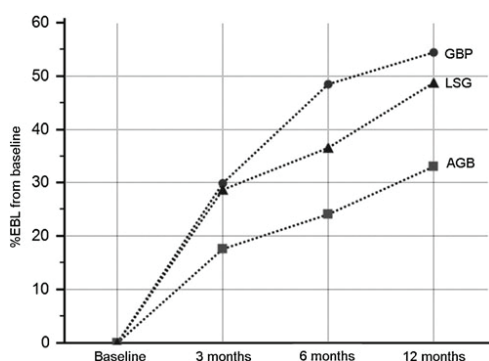


Fig. 1 Percentage of excess BMI loss (EBL%) during the first year of follow-up. *AGB* adjustable gastric banding, *GBP* gastric bypass, *LSG* laparoscopic sleeve gastrectomy

each patient, we examined the value of the five baseline predictive parameters according to the threshold value of each parameter (BMI, duration of T2DM, HbA1c, fasting glucose, OAD treatment). The presence of one of these predictive parameters added one point, allowing to assign an individual score from 0 to 5 points (Table 3). Then we performed a ROC analysis to determine the sensitivity, specificity and cut-off value of the sum of individual scores. The corresponding AUC ROC was 0.950 (CI 0.838 to 0.992, $p < 0.0001$). The cut-off value was >2 meaning that at least three predictive parameters reached the cut-off values with a 93 % sensitivity to predict diabetes remission and a 94 % specificity. Thus, in the general population, reaching a score >2 is a good way to predict diabetes remission with a positive predictive value of 97 % and a negative predictive value of 86 %.

and $<35 \text{ kg m}^{-2}$, duration of diabetes (cut-off value ≤ 4 years), baseline HbA1c (cut-off value $\leq 7.1 \%$), baseline fasting glucose (cut-off value $\leq 114 \text{ mg/dl}$) and baseline OAD treatment (cut-off value: absence of insulin therapy). In order to establish a preoperative predictive score of diabetes remission, for

Discussion

Considering bariatric surgery as a serious metabolic option in obese patients with type 2 diabetes has gained growing interest in recent years [1, 10]. Moreover, two recent prospective studies confirmed that bariatric surgery could be

Table 2 AUC ROC of each putative predictive factor for type 2 diabetes remission 1 year after surgery

Variables	AUC ROC	p value	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Age	0.581	ns			
Sex	0.500	ns			
Surgical procedure					
AGB	0.530	ns			
GBP	0.581	ns			
LSG	0.540	ns			
Anthropometric parameters					
Baseline BMI	0.817	0.001	$\leq 50 \text{ kg m}^{-2}$	70	80
1-year BMI	0.777	0.001	$<35 \text{ kg m}^{-2}$	65	93
%EBL at 3 months	0.665	ns			
%EBL at 6 months	0.584	ns			
%EBL at 1 year	0.681	ns			
Baseline glucose homeostasis parameters					
HbA1c	0.824	0.0001	$\leq 7.1 \%$	81	79
Fasting glucose	0.808	0.0001	$<1.14 \text{ g/l}$	73	87
Duration of diabetes	0.828	0.0001	≤ 4 years	79	80
Anti-diabetic treatment	0.858	0.0001	Is not insulin	96	60
Baseline surrogates of insulin resistance					
Fasting insulinaemia	0.568	ns			
Triglyceridemia	0.519	ns			
HDL cholesterol	0.504	ns			
CRP	0.668	ns			
HOMA-IR	0.573	ns			
QUICKI	0.620	ns			
McAuley index	0.514	ns			

When AUC ROC was significant, optimal cut-off value, sensitivity and specificity of the factor were presented
AUC ROC area under ROC curve, *AGB* adjustable gastric banding, *GBP* gastric bypass, *LSG* laparoscopic sleeve gastrectomy, *ns* not significant

Table 3 Preoperative predictive score of diabetes (T2DM) remission after bariatric surgery

Baseline predictive parameters of T2DM remission	Yes	No
BMI ≤ 50	1	0
Duration of diabetes ≤ 4 years	1	0
HbA1c ≤ 7.1 %	1	0
Fasting glucose ≤ 114 mg/dl	1	0
OAD treatment without insulin	1	0
Total score	5	0

OAD oral anti-diabetic agent

more effective in diabetes management than intensive medical therapy alone [2, 3]. However, it is noteworthy that 1 year after surgery (gastric bypass or sleeve gastrectomy), a majority of patients with uncontrolled T2DM did not achieve remission [3]. If bariatric surgery is to be part of diabetes management, it should be done during the early stage of the disease [11]. Since oral pharmacological strategies are efficient to control diabetes before complete insulin deficiency, the pertinence of bariatric surgery for treating diabetes should be questioned. The type 2 diabetes pathophysiology relies on insulin resistance and β -cell deficiency. If body weight loss is well known to improve insulin resistance and β -cell responsiveness [12], its effect on β -cell regeneration still has to be demonstrated [13]. In addition, it has been recently reported that over a period of 1 year after RYGB, diabetes remission depends on the starting degree of β -cell dysfunction. Even by using the most metabolically effective procedure, some diabetic patients still did not reach diabetes remission after surgery. Several factors have been proposed as predictors of diabetes remission, and the most consistent one was diabetes duration [14, 15]. A preoperative duration of T2DM greater than 10 years was shown to significantly reduce the chances of remission [15]. This latter observation may be expected, given that the progressive β -cell failure observed in T2DM is irreversible. The risk/benefit ratio of a digestive surgery for type 2 diabetes management could be acceptable as soon as it significantly interferes with the long-term progression of the disease. Indeed, type 2 diabetes is still a chronic disease with a natural therapeutic escalation due to β -cell apoptosis. The fact remains that preoperative predictive factors of T2DM remission after the most popular surgical procedures (LAGB, RYGB and sleeve gastrectomy) are still lacking. In this study, we identified that baseline predictive factors for T2DM remission at 1 year were a baseline BMI ≤ 50 kgm⁻², a duration of type 2 diabetes ≤ 4 years, an HbA1c ≤ 7.1 %, a fasting glucose < 114 mg/dl and the absence of insulin therapy. The presence of at least three of these five factors allows a very good prediction of diabetes remission (sensitivity 93 % and specificity 94 %) in our cohort. Considering a global

prevalence of 68.5 % of type 2 diabetes remission after bariatric surgery [1], the positive predictive value of our preoperative predictive score should be 97 % for the general type 2 diabetic population. It is of importance to note that these criteria correspond to patients with recent and well-controlled diabetes. Indeed, more than 4 years of diabetes duration, an HbA1c above 7.1 % and the use of insulin therapy probably indicate β -cell failure and are pejorative factors for type 2 diabetes remission in our cohort. In that case, surgeons and diabetologists should be cautious when expecting diabetes remission after surgery. Similarly, Dixon et al. recently reported that a short duration of diabetes, BMI and C-peptide level were independent preoperative predictors of T2DM remission in 107 subjects after RYGBP [16]. By study design, we cannot assume that the same predictive factors will hold for longer periods of time for diabetes remission. However, Jiménez et al. recently reported that insulin use before surgery, an older age, and weight regain after remission are predictors of the recurrence of the disease throughout the 35.4 \pm 13.5-month follow-up, whereas the type of surgical procedure is not [17].

If duration and severity of T2DM have to be taken into account when expecting diabetes remission after surgery, the choice of surgical procedure in order to reach remission is still under debate. A few years ago, it has been observed that diabetes improvement or remission could occur rapidly after RYGB, even before a significant weight loss. This clinical observation leads to the discovery of a weight-independent hormonal effect of some bariatric procedures [18]. The most popular hypothesis to explain these weight-independent effects concerns changes in the secretion of intestinal peptides involved in glucose homeostasis and energy balance regulation [18]. Indeed, glucagon like peptide-1, a digestive hormone showing an incretin effect, has been found to be substantially, quickly and durably increased after RYGB but not after LAGB [19]. On the other hand, ghrelin, a gastric peptide involved in energy balance regulation and showing an inhibitory effect on insulin secretion [20], was found to be durably decreased after SG [21]. Thus, sleeve gastrectomy and RYGB, which were initially perceived as respectively restrictive and mal-absorptive procedures, are now becoming interesting ways to modulate digestive hormonal secretions. For that reason, surgical procedures are gently sliding from bariatric to metabolic indications. We observed that RYGB and SG are more efficient than LAGB to achieve BMI targets, as EBL% was higher for those two procedures. We also confirmed previous observations indicating the equal efficiency of SG as a weight loss procedure compared to RYGB [22]. However, the rate of diabetes remission after 1 year was similar among LAGB, RYGB and SG, whereas RYGB and SG are both procedures known for their potential hormonal glucose-lowering effects. Thus, the surgical procedure was

not a predictive factor for diabetes remission in the ROC analysis. We acknowledge that this study may not have sufficient power to detect a surgical procedure effect on T2DM remission. However, in a recent prospective study [2], Schauer et al. in the same way did not show any significant difference between gastric bypass and sleeve gastrectomy concerning T2DM remission at 1 year. A recent review alerted us to the danger of ignoring fatness and weight loss when considering bariatric–metabolic surgery, with no significant change in HbA1c when little weight loss is obtained after bariatric surgery [23], suggesting that improvement in insulin sensitivity induced by weight loss could be more pertinent than weight loss-independent hormonal effects to reach T2DM remission. We found that reaching a 1-year BMI $<35 \text{ kg m}^{-2}$ whatever the procedure leads to diabetes remission with a specificity of 93 %. This appeared to be the most pertinent postoperative feature for metabolic control at 1 year. Thus, we may wonder whether anthropometric considerations are not of greater interest than potential hormonal ones to predict type 2 diabetes remission.

Conclusion

As a result of our study, it appeared that clinical and biological markers of β -cell failure, such as diabetes duration or HbA1c level, could be helpful to predict the metabolic effect of bariatric surgery after 1 year of follow-up. Therefore, before deciding on a surgical procedure in order to achieve T2DM remission, a better knowledge of T2DM evolution before surgery is needed. Even if the benefits of bariatric surgery in type 2 diabetes management are certain, predicting its metabolic outcomes requires a close collaboration between surgeons and diabetologists.

Conflict of interest The authors certify having no disclosure and no commercial interest in the subject of study.

References

- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248–56. e5.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567–76.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577–85.
- American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1: S4–10.
- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004;240(2):236–42.
- Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467–84. discussion 84–5.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402–10.
- McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(3):460–4.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–93.
- Laville M, Disse E. Bariatric surgery for diabetes treatment: why should we go rapidly to surgery. *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):562–3.
- Kashyap SR, Louis ES, Kirwan JP. Weight loss as a cure for type 2 diabetes? Fact or fantasy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(4):557–61.
- Guichard-Rode S, Charrie A, Penet D, et al. Massive weight loss does not restore normal insulin secretory pulses in obese patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1997;23(6):506–10.
- Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. Homeostatic model assessment. *Diabet Med.* 2003;20(2):127–34.
- Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, et al. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010;20(9):1245–50.
- Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):20–6.
- Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2012;256(6):1023–9.
- Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009;150(6):2518–25.
- 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(1):108–14.
- Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(10):705–12.
- Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010;20(5):535–40.
- Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI $<50 \text{ kg/m}^2$. *Obes Surg.* 2011;21(11):1650–6.
- Reis CE, Alvarez-Leite JI, Bressan J, et al. Role of bariatric–metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index $<35 \text{ kg/m}^2$: a literature review. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(4):365–72.

4.3. Résultats expérimentaux : impact du tissu adipeux sur le métabolisme musculaire et hépatique

4.3.1. Constitution de la tissuthèque DIOMEDE

La constitution de la tissuthèque DIOMEDE, prévue pour s'étendre sur une première période de 3 ans, a débuté en février 2013. A ce jour 45 sujets ont été inclus, ce qui correspond parfaitement aux prévisions (40 inclusions/an). Les principaux éléments du phénotypage sont rassemblés dans le tableau 7. Cette collection comporte une majorité d'échantillons obtenus chez des patients obèses, mais des sujets contrôles (normo-pondérés) ont également pu être inclus (IMC compris entre 21.6 et 66 kg/m²). On compte une majorité d'obèses morbides avec 28 sujets (62%) dont l'IMC > 40. Dix-huit sujets sont diabétiques (40%), 12 ont une dyslipidémie (27%), 24 sont hypertendus (53%) et 22 sont appareillés pour un SAS (49%).

Tableau 7: Sujets inclus dans la tissuthèque DIOMEDE

Code	Age	Sexe	IMC	Status
302	43	F	22,2	Témoin
307	43	F	65,8	Obèse
308	63	F	25,1	Témoin
309	22	F	50,1	Obèse
310	43	F	61,6	Diabétique
311	52	M	41,6	Diabétique
312	30	F	66,0	Obèse
313	60	F	41,7	Diabétique
314	47	F	43,5	Obèse
315	56	F	38,0	Obèse
316	59	F	50,0	Diabétique
317	46	F	38,1	Diabétique
318	37	M	43,6	Obèse
319	37	M	58,1	Obèse
320	64	F	36,0	Obèse
321	53	F	35,0	Diabétique
322	41	F	41,4	Diabétique
323	75	F	21,9	Témoin
324	55	M	47,9	Diabétique
325	26	F	26,4	Témoin
326	42	M	27,1	Obèse
327	61	M	40,2	Diabétique

330	26	F	46,5	Obèse
332	44	F	43,3	Diabétique
335	45	F	44,9	Obèse
336	29	M	37,8	Obèse
337	62	F	31,2	Obèse
338	78	F	21,6	Témoin
339	44	M	38,9	Obèse
340	40	F	43,5	Obèse
341	36	F	47,2	Obèse
342	60	F	49,8	Diabétique
343	50	F	44,7	Obèse
344	47	F	41,1	Obèse
345	50	F	40,3	Diabétique
346	25	F	45,9	Diabétique
347	42	M	64,3	Diabétique
348	37	M	47,8	Obèse
349	61	M	39,2	Obèse
350	43	M	42,9	Diabétique
351	67	M	35,6	Diabétique
352	69	M	26,2	Témoin
353	60	F	33,3	Diabétique
355	49	F	44,5	Diabétique
356	34	F	44,5	Obèse

4.3.2. Effet des Milieux Conditionnés (MC) sur les cellules hépatiques et musculaires

Une des conséquences délétères de l'obésité est l'accumulation ectopique de lipides dans les tissus hépatiques et musculaires. Deux mécanismes peuvent participer à cette stéatose : d'une part la captation des AG circulants qui après leur entrée dans la cellule vont être ré-estérifiés en triglycérides, et d'autre part la synthèse de novo à partir de l'acetyl-CoA cellulaire. Cette deuxième voie est sous le contrôle du facteur de transcription SREBP-1, qui régule l'expression des gènes clés impliqués dans la lipogenèse cellulaire.

Nous avons donc cherché à déterminer si le tissu adipeux, au travers d'un dialogue inter-organes, était capable de moduler dans les tissus hépatiques et musculaires la voie de synthèse de novo des AG. Nous avons pour cela utilisé des milieux conditionnés d'explants de tissu adipeux et testé leur capacité à moduler l'expression du facteur de transcription SREBP-1 dans des modèles in vitro de culture cellulaire.

4.3.2.1. Effet des Milieux Conditionnés sur la transcription génique

Dans un premier temps nous avons mesuré par les niveaux d'ARNm des isoformes de SREBP-1 selon leur présence relative dans les cellules considérées (seule l'isoforme SREBP-1c est exprimée dans le foie, contrairement au muscle qui exprime SREBP-1a et SREBP-1c). Après 48h d'incubation avec le MC provenant de sujets d'IMC différents, les ARN totaux ont ensuite été extraits et les gènes quantifiés par PCR quantitative.

4.3.2.1.1. Effet des MC sur les lignées de cellules hépatiques (HuH7)

Les résultats présentés dans la figure 23 montrent dans les cellules HuH7 une inhibition significative de SREBP-1c par les MC de tissu adipeux viscéral et les MC de tissu adipeux sous-cutané, comparé au groupe contrôle sans MC.

Il existe un effet différentiel entre MC de tissu adipeux viscéral et MC de tissu adipeux sous-cutané sur l'inhibition de SREBP-1c : l'effet du MC de Tissu adipeux viscéral est apparu significativement supérieur à l'effet du MC de Tissu adipeux sous-cutané.

D'autre part, nous avons mesuré l'expression d'un gène clé dans la néoglucogenèse hépatique, le gène de la PhosphoEnol pyruvate CarboxyKinase (PEPCK). L'expression de ce gène est significativement augmentée par les MC de tissu adipeux viscéral et les MC de tissu adipeux sous-cutané, comparé au groupe contrôle sans MC.

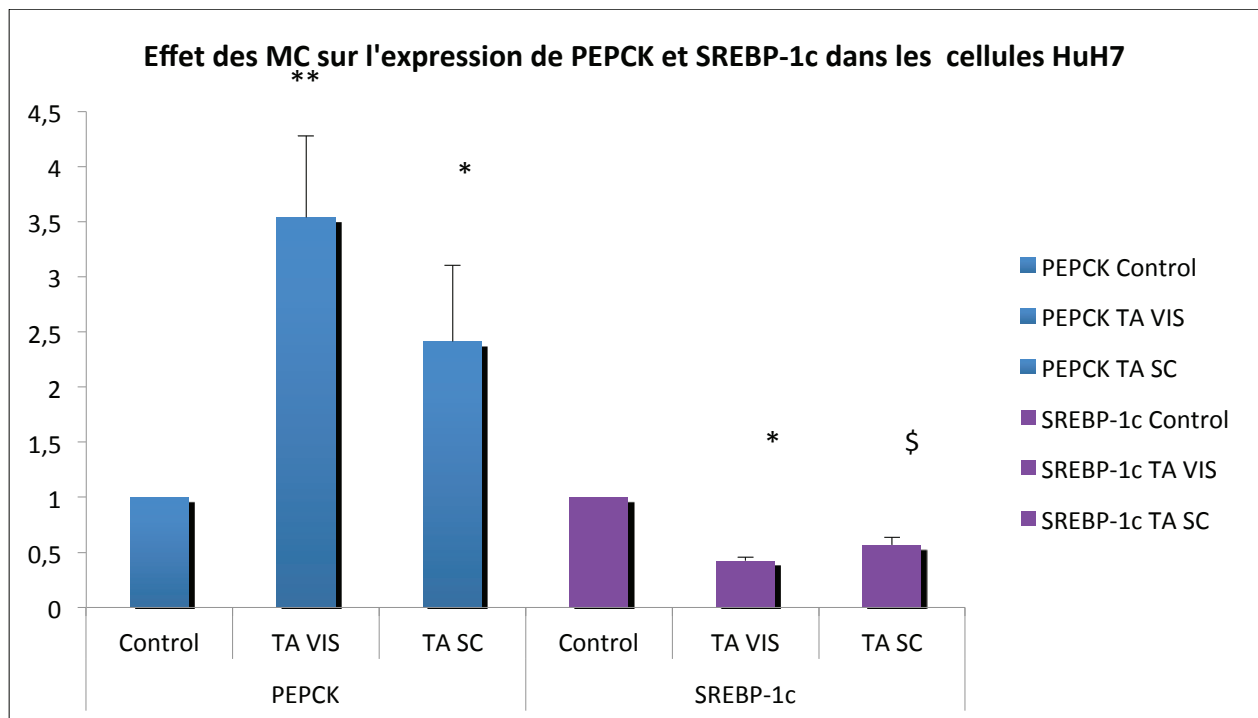


Figure 23: Effet des MC sur l'expression des gènes PEPCK et SREBP-1c dans la lignée cellulaire HuH7

* : différence significative entre MC de Tissu Adipeux (TA) Viscéral (VIS) ou Sous Cutané (SC) et groupe contrôle

\$: différence significative entre l'effet du MC de Tissu Adipeux (TA) Viscéral (VIS) et l'effet du MC de TA Sous Cutané (SC)

Nombre de MC testés pour l'induction de PEPCK : n= 12 pour MC viscéral ; n= 9 pour MC sous-cutané

Nombre de MC testés pour l'inhibition de SREBP- 1c : n= 16 pour MC viscéral ; n= 14 pour MC sous-cutané

4.3.2.1.2. Effet des MC sur les myotubes humains

De la même façon, les myotubes humains en culture primaire ont été incubés 48h avec du MC provenant de sujets d'IMC différents. Les ARN totaux ont ensuite été extraits afin de réaliser une mesure de l'expression génique par qPCR de SREBP-1c et SREBP-1a, les résultats sont présentés sur la figure 24.

Nous avons observé une inhibition significative de l'expression de SREBP-1a et SREBP-1c dans les myotubes humains traités par les MC de TA viscéral et sous-cutané par rapport aux myotubes contrôles non traités. Nous avons également mis en évidence un effet différentiel entre MC de tissu adipeux viscéral et MC de tissu adipeux sous-cutané sur l'inhibition de

SREBP-1c: l'effet du MC de Tissu adipeux sous-cutané est apparu significativement supérieur à l'effet du MC de Tissu adipeux viscéral.

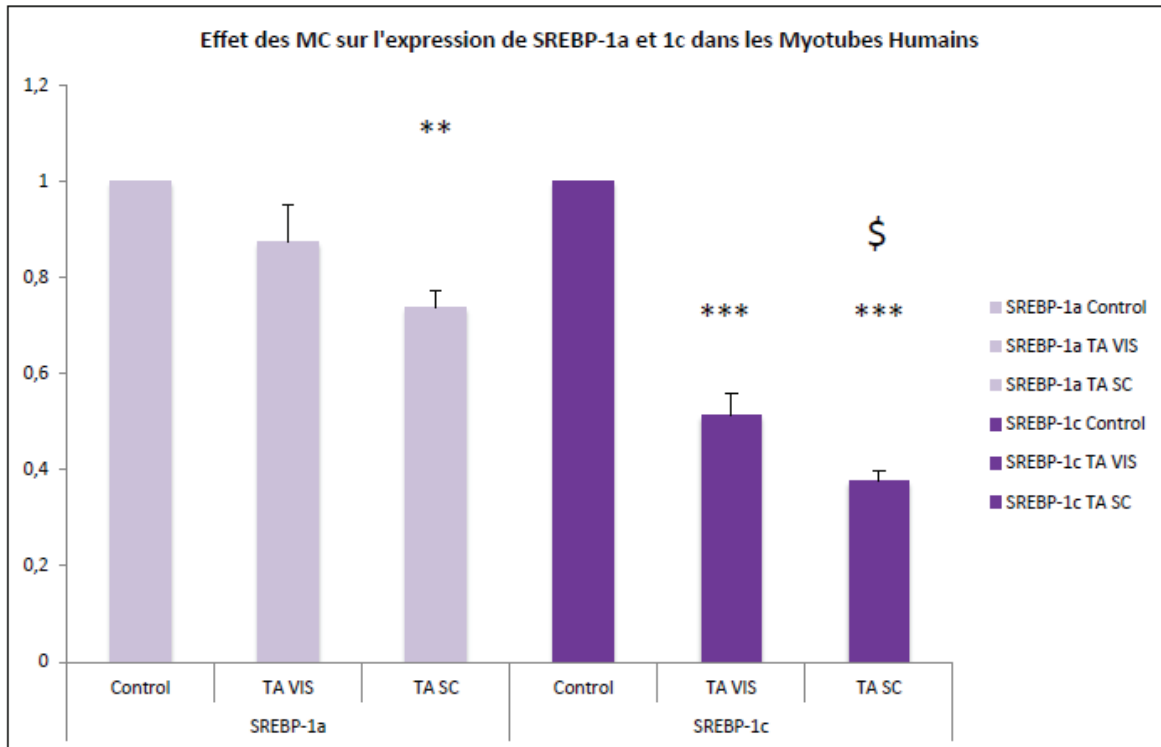


Figure 24 : Effet des MC de Tissu Adipeux (TA) sur l'expression des isoformes 1a et 1c de SREBP dans les myotubes humains en culture primaire.

* : différence significative entre MC de Tissu Adipeux Viscéral (VIS) ou Sous Cutané (SC) et groupe contrôle

\$: différence significative entre l'effet du MC de Tissu Adipeux Viscéral (VIS) et l'effet du MC de TA Sous Cutané (SC)

Nombre de MC testés pour l'inhibition de SREBP: n= 21 pour MC viscéral ; n= 15 pour MC sous-cutané

4.3.2.1.3. Impact de l'IMC

Nous avons recherché s'il existait une corrélation entre l'effet des MC de tissu adipeux sur l'expression de SREBP-1a et 1c observé dans les myotubes humains, et l'IMC des sujets sources. L'IMC des sujets dont étaient issus les MC était compris entre 22.2 et 61.6 kg/m² : de façon globale, aucune corrélation linéaire n'a été observée entre l'effet des MC de tissu adipeux viscéral ou sous-cutané sur l'expression de SREBP et l'IMC des sujets sources (Figure 25).

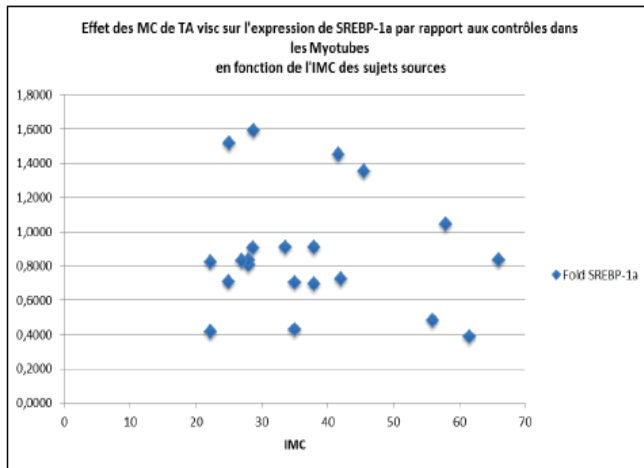


Figure 25 A

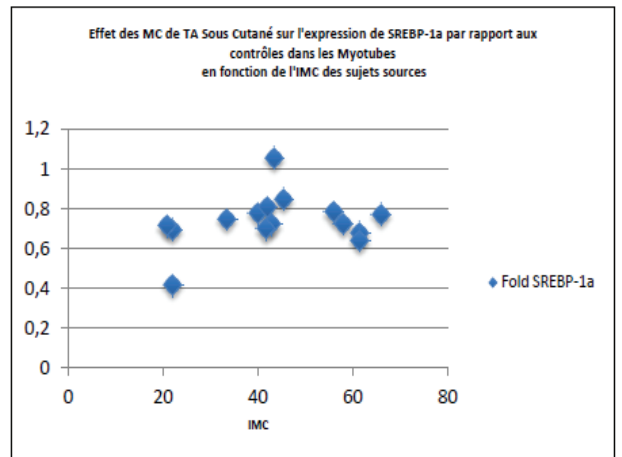


Figure 25 B

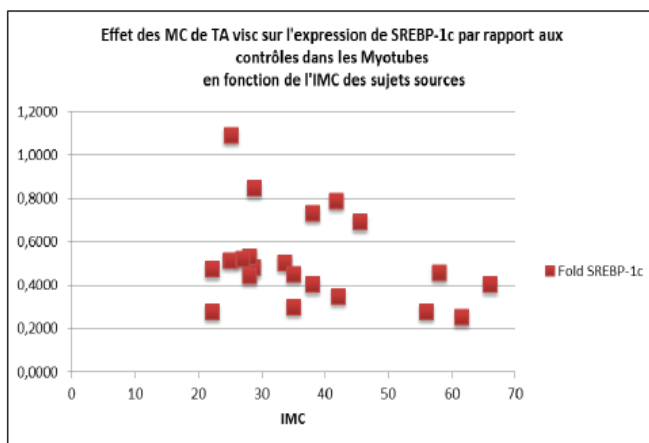


Figure 25 C

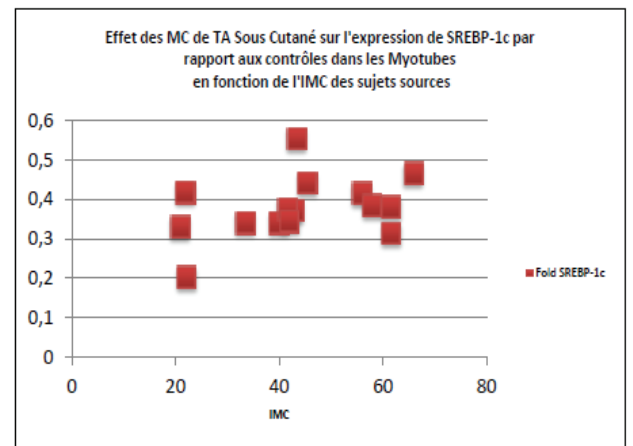


Figure 25 D

Figure 25 : Effet des MC de TA sur l'expression de SREBP-1a et 1c par rapport aux contrôles dans les Myotubes en fonction de l'IMC des sujets sources.

25A : effet des MC de TA viscéral sur l'expression de SREBP-1a

25B : effet des MC de TA sous-cutané sur l'expression de SREBP-1a

25C : effet des MC de TA viscéral sur l'expression de SREBP-1c

25D : effet des MC de TA sous-cutané sur l'expression de SREBP-1c

Nombre de MC testés pour l'inhibition de SREBP: n= 21 pour MC viscéral ; n= 15 pour MC sous-cutané, avec $22.2 < \text{IMC} < 61.6$

Les résultats de la figure 25 montrent que quel que soit l'IMC, les MC de TA sous-cutané induisent respectivement une diminution très homogène de 20 et 60 % de l'expression de SREBP-1a et SREBP-1c dans les myotubes (figures 25 B et 25 C).

Les effets des MC de TA viscéral sont plus contrastés. Si les valeurs d'inhibition (20 % pour SREBP-1a et 60% pour SREBP-1c) sont retrouvées pour la plupart des sujets, il existe cependant quelques MC qui montrent une efficacité très réduite, voire nulle, à inhiber SREBP-1.

Ces premiers résultats montrent donc, par la méthode des milieux conditionnés d'explants, que les tissus adipeux sous-cutanés et viscéraux libèrent dans le milieu extracellulaire un signal capable de réguler négativement l'expression de l'ARNm de SREBP-1 dans les cellules hépatiques comme les cellules musculaires.

4.3.2.2. Effet des Milieux Conditionnés sur l'expression de SREBP-1c et ses cibles transcriptionnelles

Pour étudier les conséquences métaboliques de cette inhibition, nous avons dans un premier temps mesuré et quantifié l'effet des MC sur les protéines SREBP-1 dans les cellules musculaires. Les résultats de la figure 26 montrent que sous l'influence des milieux conditionnés, les protéines SREBP-1 présentent une diminution d'environ 20 % pour le précurseur (membranaire et inactif) et de 30 % pour la forme nucléaire active. Compte tenu de la non-spécificité de l'anticorps pour les isoformes SREBP-1a et -1c, cette valeur représente une moyenne qui confirme l'effet observé sur les ARNm mais qui rend difficilement compte de l'effet biologique associé à cette baisse.

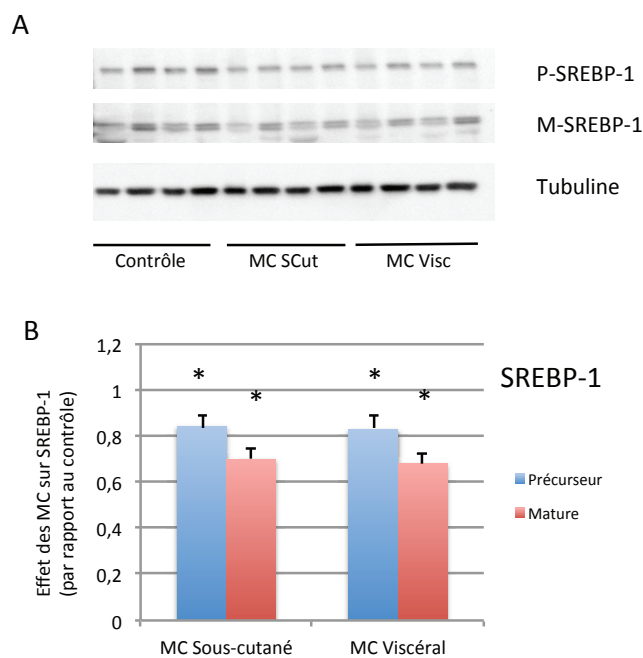


Figure 26 : Quantification des protéines SREBP-1 dans des myotubes humains après 48h d'incubation avec des MC de TA sous-cutané et viscéral. A : Western blot représentatif de l'immuno-détection de la forme précurseur (125kDa) et mature (70kDa) de SREBP-1. B : Quantification des formes précurseur et mature de SREBP-1 après normalisation par la tubuline (n=4).

Pour évaluer les conséquences effectives de la baisse de SREBP-1 en réponse aux milieux conditionnés, nous avons mesuré l'expression de 2 gènes cibles de ce facteur de transcription, celui de la Fatty Acyl Synthase (FAS) et celui de la Stearoyl CoA Desaturase-1 (SCD1). Comme le montre les résultats de la figure 27, les milieux conditionnés ont un impact très important et statistiquement significatif sur l'expression de ces 2 cibles de SREBP-1. Ces résultats indiquent clairement que la baisse de SREBP-1 induite par les milieux conditionnés a des conséquences majeures sur son activité biologique.

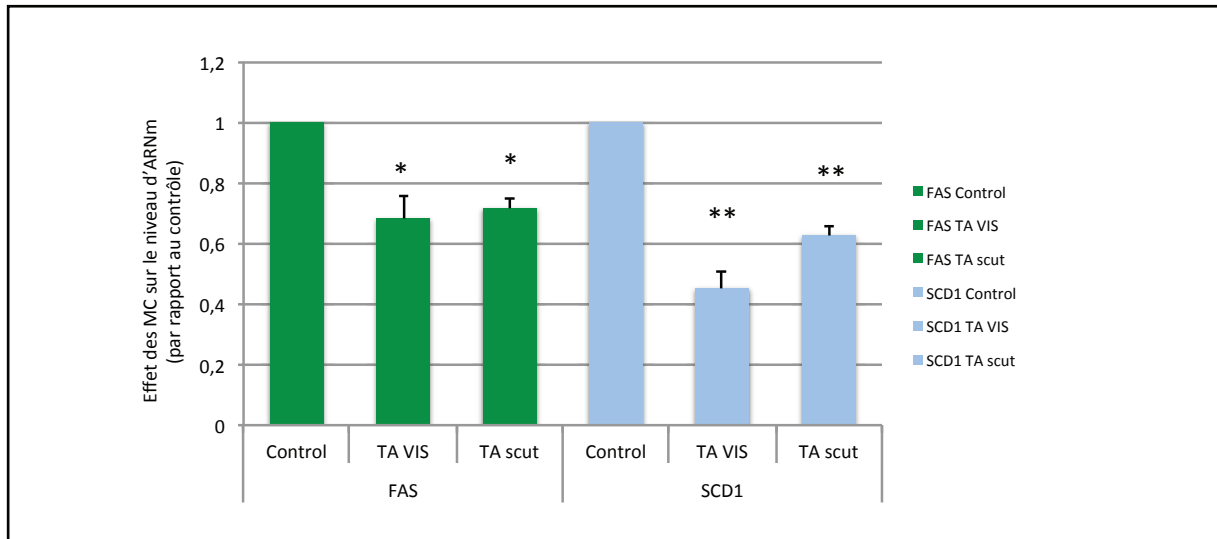


Figure 27 : Effet des MC de Tissu Adipeux sur l'expression de la Fatty Acyl Synthase (FAS) et de la Stearoyl CoA Desaturase-1 (SCD1) dans les myotubes humains

* : différence significative entre MC de Tissu Adipeux Viscéral (VIS) ou Sous Cutané (SC) et groupe contrôle (n=10).

Ces résultats montrent donc que les milieux conditionnés issus de TA sous-cutanés et viscéraux sont capables d'induire dans les cellules musculaires une inhibition de l'expression des facteurs de transcription SREBP-1 ainsi que de leur activité transcriptionnelle. Cet effet inhibiteur est plus important pour l'isoforme SREBP-1c que pour SREBP-1a. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence, pour la population étudiée, d'effet différentiel majeur entre les milieux conditionnés obtenus à partir de TA sous cutanés et ceux obtenus à partir de TA viscéral. Il existe donc un signal sécrété par le TA et qui peut, au travers de ses effets sur SREBP-1 et ses gènes cibles, moduler le métabolisme des acides gras dans les cellules musculaires.

L'analyse des résultats montre également qu'il existe un groupe de sujets pour lesquels l'effet inhibiteur des milieux conditionnés est réduit ou absent. Il reste donc important de déterminer, pour ces sujets spécifiques, quelles sont les caractéristiques de leurs tissus adipeux entraînant une absence de signalisation.

4.3.2.3. Effet des Milieux Conditionnés sur la voie de signalisation à l'insuline

Un des mécanismes connu pour moduler l'expression de SREBP-1 dans les cellules musculaires et hépatiques est celui de la signalisation de l'insuline. Une des hypothèses est que l'inhibition de l'expression de SREBP-1 résulte d'une insulino-résistance provoquée par les milieux conditionnés.

D'une part, le tissu adipeux, notamment chez l'obèse, a une forte activité inflammatoire, en raison d'une infiltration macrophagique et lymphocytaire. D'autre part, les AG saturés sont potentiellement présents en grande quantité dans les milieux conditionnés. Ces deux éléments, cytokines pro-inflammatoires et acides gras saturés, ont été décrits comme inducteurs de l'insulino-résistance musculaire. Nous avons donc recherché, quel était dans nos conditions expérimentales d'inhibition de SREBP-1 par les MC, le niveau de sensibilité à l'insuline des myotubes en culture.

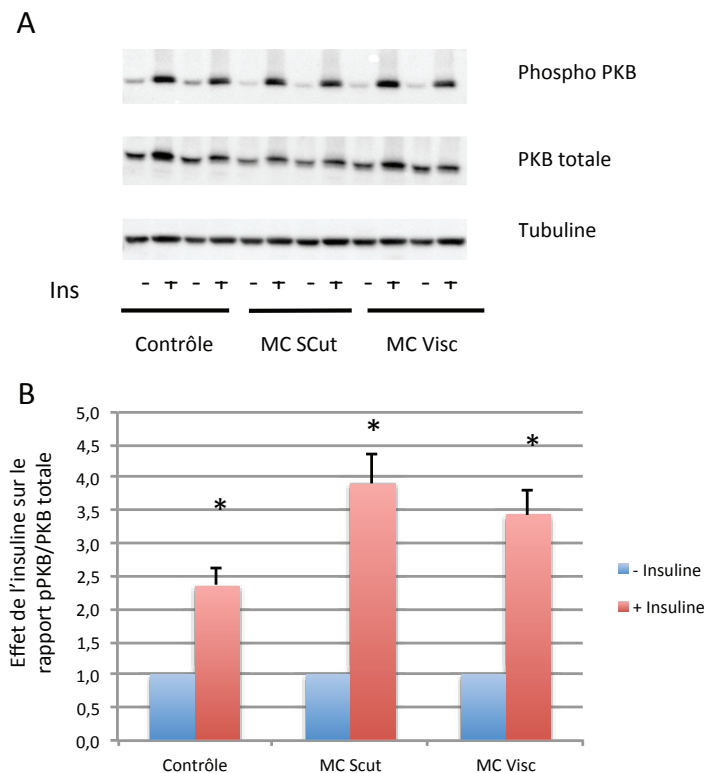


Figure 28 : Quantification des protéines PKB, Phospho-PKB et tubuline dans des myotubes humains après 48h d'incubation avec des MC de TA sous-cutané et viscéral et après une stimulation de 10 minutes à l'insuline (100nM). A : Western blot représentatif de l'immuno-détection des formes totales et phosphorylées de la PKB. B : Quantification de l'effet de l'insuline sur les niveaux de phosphorylations de la PKB après normalisation par la forme totale (n=4).

Les résultats présentés sur la figure 28 montrent que nos conditions d'incubation des myotubes avec les MC (dilution au quart) ne font pas diminuer la sensibilité à l'insuline des myotubes. Les valeurs d'induction par l'insuline observées en présence de MC sont supérieures au groupe contrôle sans MC, mais cette augmentation n'est pas significative compte tenu du faible nombre d'échantillons mesurés à ce jour. D'autres mesures sont clairement nécessaires pour déterminer si les milieux conditionnés, contrairement aux incubations avec des composés isolés (TNFalpha, IL6, palmitate...), auraient un effet potentialisateur sur la signalisation de l'insuline.

En tout état de cause, l'induction d'une insulino-résistance ne peut pas être impliquée dans l'effet observé d'inhibition de l'activité SREBP-1 dans les myotubes en culture en présence de milieux conditionnés de tissu adipeux.

4.3.2.4. Effet des Milieux Conditionnés sur l'activité du promoteur de SREBP1c

Les résultats obtenus sur l'étude de l'effet des milieux conditionnés montrent une inhibition de l'expression de SREBP-1 dans les myotubes avec une réduction du niveau d'ARNm des isoformes de SREBP-1.

Pour faciliter les mesures de ces effets, nous avons donc conçu un système in-vitro simplifié permettant l'étude des effets transcriptionnels des MC en utilisant la lignée cellulaire immortalisée HEK 293 transfectée par des constructions du promoteur de SREBP-1 clonée en amont du gène de la luciférase. Nous avons déjà développé ce modèle de gène rapporteur au cours d'étude antérieure (234), et nous disposons donc de l'ensemble des constructions relatives aux promoteurs des isoformes de SREBP-1a et SREBP-1c. Les avantages apportés par ce système sont multiples:

- la construction chimérique « promoteur SREBP-1/luciférase » permet d'avoir une mesure directe et spécifique des effets transcriptionnels, qui ne sont pas affectés par les modifications des niveaux de SREBP-1 endogène.
- ces constructions peuvent être modifiées (mutation/délétion) pour mettre en évidence des zones ou éléments de réponse spécifiques.

- le modèle cellulaire HEK 293 évite l'utilisation coûteuse et longue des cellules musculaires en culture primaire. Il permet également de faire des mesures à large échelle (nombre élevé d'échantillons testés en parallèle)
- La mesure de l'activité luciférase est rapide et peu coûteuse comparée à une mesure d'expression en qPCR.
- la très grande sensibilité de la mesure de l'activité luciférase permet de limiter les temps d'incubation et la mesure d'effets d'intensité plus faible.

Nous avons donc testé dans un premier temps si ce modèle rapporteur pouvait être utilisé pour mesurer l'effet transcriptionnel des MC.

Les résultats obtenus avec 4 MC différents sont représentés sur la figure 29 pour une même construction promotrice du gène SREBP-1c.

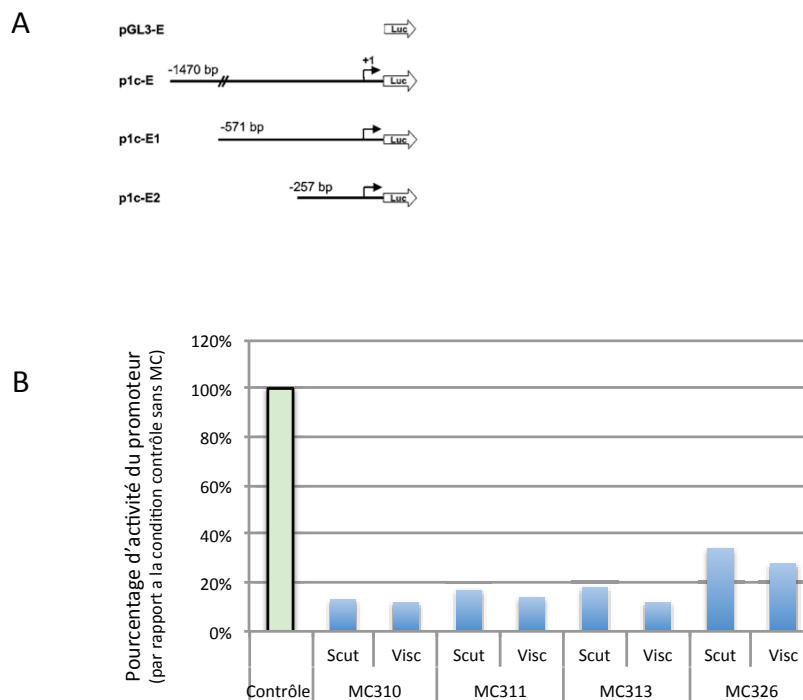


Figure 29 : Modèle in vitro d'étude des effets des MC sur l'activité transcriptionnelle des promoteurs de SREBP-1. A Modèles de constructions chimériques du promoteur SREBP-1c. B Effets des MC sur l'expression de la luciférase dans le modèle d'étude. Les résultats sont exprimées par rapport à l'activité luciférase basale en absence de milieux conditionnés(contrôle)

Les résultats montrent que tous les milieux conditionnés testés induisent une diminution majeure (entre 70 et 90 % d'inhibition) de l'activité luciférase après 24 h d'incubation. Cette observation est valable pour les MC issus de TA sous-cutané comme viscéral, et confirme parfaitement les mesures réalisées dans les myotubes humains en culture primaire. Notre modèle semble donc tout à fait fonctionnel pour évaluer rapidement et facilement la capacité d'un milieu conditionné à inhiber l'activité promotrice du gène SREBP-1c. Nous pourrions donc très rapidement mesurer ces effets sur l'ensemble des MC déjà préparés (90 MC pour 45 sujets avec TA sous-cutané et viscéral). Nous pourrions ainsi confirmer s'il existe des différences pour certains MC dans la capacité à inhiber l'expression de SREBP-1 (cf résultats figure 25).

Cette approche sera également complétée avec l'étude de différentes constructions du promoteur de SREBP-1a, permettant ainsi de mieux caractériser l'effet inhibiteur sur l'ensemble des isoformes de SREBP-1.

4.3.2.5. Caractérisation du médiateur de « l'effet SREBP1c » des MC

Nous avons ensuite recherché quelle était la nature du signal contenu dans les MC et responsable de l'inhibition de l'expression de SREBP-1.

Au cours d'expériences préliminaires, nous avons déjà soumis les MC à 2 types de prétraitements avant leur utilisation sur les cellules musculaire. Tout d'abord une ultracentrifugation pendant 1h à 100 000g. Cette étape a pour but d'éliminer des MC la fraction particulière de petite taille, où se trouvent en particulier les exosomes. Ces particules sont connues pour leur potentiel de transmission de signal, en particulier car ils contiennent de nombreux miRNA susceptibles de réguler négativement plusieurs gènes cibles. Cette centrifugation, testée sur plusieurs MC s'est révélée sans effet sur l'expression des ARNm de SREBP-1 dans les myotubes.

Le deuxième type de traitement a été un chauffage à 65°C pendant 20 minutes, de façon à déterminer si un composé thermolabile était impliqué dans la médiation de l'effet. Là encore, aucun effet du traitement thermique n'a pu être mis en évidence sur la capacité des MC à inhiber l'expression de SREBP-1 dans les myotubes. Cette absence d'effet semble exclure la participation d'un élément protéique dans les effets du MC sur l'expression des ARNm de SREBP-1.

Nous avons ensuite pu utiliser le système gène rapporteur mesurant l'activité promotrice SREBP-1c dans les cellules HEK en réponse au MC pour valider ces résultats préliminaires et caractériser la nature du médiateur contenu dans les MC.

La première expérience a consisté à utiliser des MC obtenus après des temps d'incubation différents des explants de tissu adipeux. Les résultats sont présentés sur la figure 30.

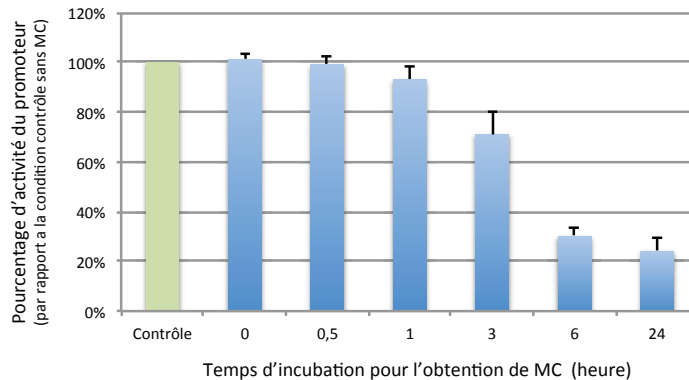


Figure 30 : Effet du temps d'incubation des explants de tissu adipeux sur la capacité des MC à inhiber l'expression de SREBP-1. Pour un même explant de tissu adipeux, les MC ont été collectés après 30 minutes, 1 h, 3 h, 6 h ou 24 h comme habituellement (n=3).

Les résultats montrent clairement un effet du temps d'incubation des explants sur la capacité des MC à inhiber le promoteur de SREBP-1. Cet effet temps-dépendant est parfaitement cohérent avec l'hypothèse d'un relargage ou d'une sécrétion quantitative par le tissu adipeux d'un facteur capable d'agir sur les cellules cibles.

Nous avons ensuite testé sur les MC les effets de plusieurs traitements (ultracentrifugation pour élimination des exosomes, ou chauffage pour dénaturation protéique) visant à identifier la nature du médiateur contenu dans les MC. Les résultats présentés sur la figure 31 confirment que l'élimination des exosomes ou la dénaturation thermique des protéines ne modifient pas de façon significative l'effet inhibiteur des MC sur SREBP-1.

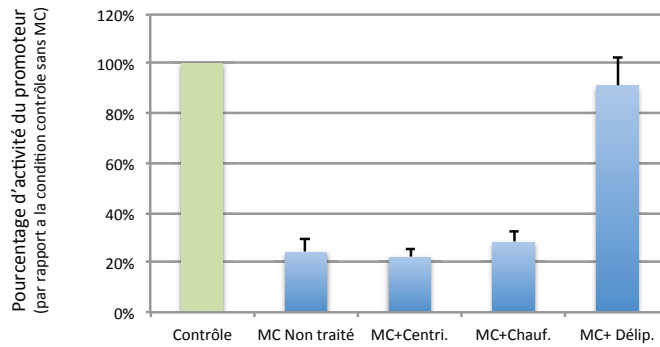


Figure 31 : Effet de différents traitements sur la capacité des MC à inhiber l'expression de SREBP-1. Les MC ont été utilisés soit directement (Non traité), soit après centrifugation à 100 000g pendant 1h (Centri.), soit après chauffage à 65°C pendant 20 minutes (Chauf.) ou soit délipidé par un mélange 60/40 de butanol/diisopropyl-ether (Délip.) (n=3)

Par contre, de façon très claire, la délipidation des MC supprime complètement l'effet inhibiteur sur le promoteur de SREBP-1c. Ces résultats montrent que le traitement butanol/diisopropyl-ether, qui élimine les fractions lipidiques du milieu conditionné (AG non estérifiés, triglycérides, phospholipides et cholestérol), identifie donc la fraction lipidique du MC comme étant le signal modulant l'expression de SREBP-1c via l'activité du promoteur.

Les deux isoformes SREBP-1a et -1c sont les régulateurs cellulaires de la synthèse de novo de lipide, en induisant l'expression des gènes codant pour les enzymes impliqués dans cette voie anabolique, depuis la formation de l'acétyl-CoA et jusqu'à la production des acides gras à longue chaîne insaturé de formule C18 :1 (oléate).

Les facteurs de transcription SREBPs sont soumis à une boucle de régulation négative, dans laquelle le produit terminal est un inhibiteur de l'activité et/ou de la quantité de ce facteur. Ainsi, le cholestérol inhibe le clivage et la production de SREBP-2, et les acides gras insaturés inhibent SREBP-1 (216, 235)

Au vue de nos résultats, nous émettons l'hypothèse que les acides gras insaturés contenus dans le milieu conditionné sont captés par les cellules et agissent ensuite comme un signal négatif sur l'expression de SREBP-1.

Nous avons dans un premier temps confirmé que notre modèle d'étude était bien répondant spécifiquement aux acides gras insaturés, en effectuant une expérience de dose-réponse avec plusieurs acides gras.

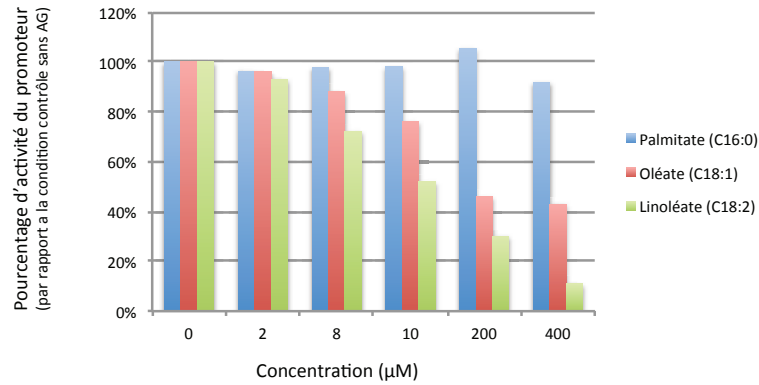


Figure 32 : Effet dose dépendant de trois AG (saturé et insaturés) sur l'inhibition de l'expression du promoteur de SREBP-1.

La dose-réponse montre que si le palmitate C16:0 (AG saturé) n'a pas d'effet, les AG insaturés (oléate C18:1 et linoéate C18:2) inhibent fortement et de façon dépendante de la concentration, l'activité du promoteur de SREBP-1. Il apparaît donc que parallèlement à l'effet d'inhibition par le produit final de la voie de synthèse, les AG extracellulaires apportés par le milieu extérieur sont également capables de réguler l'expression et l'activité de SREBP-1.

Enfin, nous avons évalué, dans notre modèle de mesure in vitro de l'activité du promoteur de SREBP-1c, l'effet de plusieurs sérums de sujets inclus dans la collection DIOMEDE.

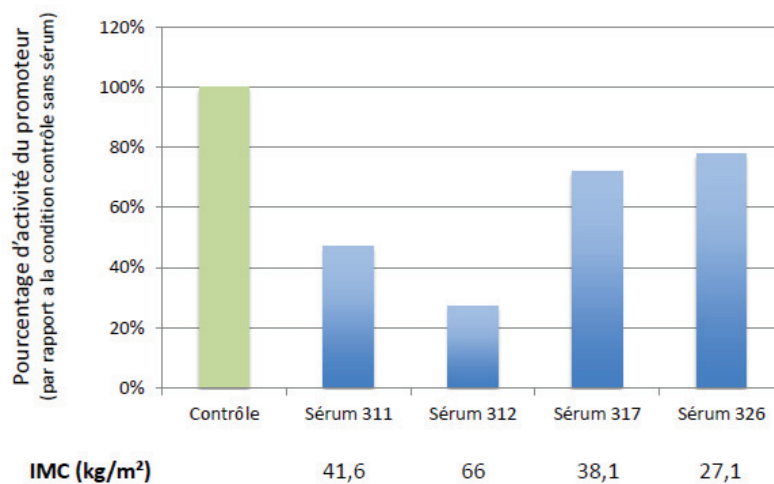


Figure 33 : Effet de différents sérums de sujets de la collection DIOMEDE sur l'inhibition de l'expression du promoteur de SREBP-1. Les sérums ont été ajouté au milieu de culture à hauteur de 5%.

Les résultats présentés sur la figure 33 montrent que les sérums inhibent le promoteur de SREBP-1c pour les 4 sujets testés, avec des niveaux d'inhibition différents. D'après les résultats précédents, il est probable que ces différences viennent d'une composition sérique en AG différents selon les sujets. Nous avons par ailleurs constaté que le niveau d'inhibition de SREBP-1c par les sérums variait avec l'IMC des sujets sources: l'IMC du sujet 312 responsable de l'effet maximum était de 66 kg/m², de 41.6 kg/m² pour le sujet 311, de 38.1 kg/m² pour le sujet 317, puis de 27.1 kg/m² pour le sujet 326 qui avait l'effet le moins prononcé sur SREBP-1. Il reste donc important de déterminer s'il existe une corrélation positive et significative entre le pourcentage d'inhibition et l'IMC des sujets.

Ces résultats devront être confirmés par une étude exhaustive de tous les sérums de la collection, avec une mesure de l'effet inhibiteur pour chacun. Cette valeur pourra alors être comparée avec les mesures d'ARNm effectuées dans les cellules traitées avec les MC, mais également dans les tissus (muscle et foie) de ces sujets.

Nous prévoyons également de développer rapidement une étude lipidomique sur les échantillons de la collection. Cette approche d'identification et de quantification des différentes espèces d'AG dans les explants de TA (sous-cutané et viscéral), dans les MC obtenus à partir de ces explants, et dans les sérums des sujets, permettra de compléter ces travaux avec comme perspective l'obtention d'une signature sérique de la capacité du sérum à inhiber la synthèse lipidique dans les tissus hépatique et musculaire.

5. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons cherché à évaluer les résultats métaboliques de la chirurgie bariatrique et à identifier les facteurs cliniques et biologiques impactant ces résultats. Nous avons postulé que le phénotypage de l'obésité et de son retentissement métabolique étaient déterminants en amont de la chirurgie, afin de mieux adapter la prise en charge et notamment la technique opératoire.

Par une approche clinique, nous avons identifié un certain nombre de facteurs influençant les résultats pondéraux et métaboliques de la chirurgie.

Dans un premier travail, nous avons démontré l'impact majeur de la masse maigre pré-opératoire et son caractère prédictif de succès en terme pondéral. Une masse maigre initiale supérieure à 50% de la masse corporelle est apparue comme le meilleur facteur explicatif de succès pondéral à 1 an d'un bypass gastrique. La masse maigre initiale est apparue prédictive de la perte pondérale à 1 an selon la formule : « 0.5kg de poids perdu par kg de masse maigre initiale ». La masse musculaire est en effet corrélée positivement à la Dépense Énergétique de Repos ce qui peut être un argument explicatif de ce résultat. Un autre argument est que les patients sarcopéniques sont moins actifs et limités dans leur mobilité, contribuant à la baisse de la dépense énergétique totale. Ces hypothèses sont concordantes avec les résultats de Das et al (155) qui retrouvent une diminution moyenne de 25% de la Dépense Énergétique Totale et de la Dépense Énergétique de Repos après perte de poids massive induite par le bypass (en moyenne 14 mois après la chirurgie). Selon les auteurs, la baisse de la Dépense Énergétique serait expliquée à la fois par la baisse de la masse maigre et par la baisse de la masse grasse secondaire à la chirurgie. En parallèle, les auteurs ont montré que la dépense énergétique liée à l'activité physique n'était pas augmentée après chirurgie, expliquée par le fait que mobiliser un corps moins lourd nécessite un moindre coût énergétique. Ainsi, outre le rôle prédictif de la masse maigre initiale sur les résultats pondéraux, elle pourrait également jouer un rôle dans la reprise pondérale à distance du bypass, en cas de fonte importante. Compte tenu de l'impact de la masse maigre sur la perte de poids, on peut également discuter l'efficacité d'une chirurgie restrictive de type anneau gastrique, moins efficace que le bypass gastrique en terme pondéral, chez des patients sarcopéniques, avec une dépense énergétique faible.

Dans ce travail, nous avons également démontré l'importance des critères pondéraux choisis (% Excess BMI Loss, % Excess Weight Loss, absolute Weight Loss en kg) dans l'analyse des résultats. En effet, en fonction du critère d'évaluation de la perte de poids utilisé, les facteurs

prédictifs de succès varient : un poids et un IMC initial élevés étaient associés à un meilleur aWL en kg mais à un moindre % EWL. Ce constat confirme l'importance d'uniformiser les critères d'évaluation de la perte de poids, afin de pouvoir analyser et comparer de façon pertinente les données de la littérature.

Nous avons également identifié des facteurs influençant les résultats métaboliques de la chirurgie et notamment des facteurs prédictifs de rémission du diabète de type 2 après chirurgie bariatrique. Dans un 2^{ème} travail, nous avons cherché à déterminer l'impact de la technique opératoire sur la rémission du DT2 en comparant les résultats des 3 techniques les plus répandues : l'anneau gastrique, la sleeve gastrectomy et le bypass gastrique. Nous avons finalement démontré qu'atteindre un IMC final $< 35 \text{ kg/m}^2$ était prédictif de rémission du diabète, indépendamment de la technique opératoire. Alors que des données de la littérature suggèrent l'impact majeur des incrétones et autres modifications consécutives à un court-circuit gastro-intestinal dans l'amélioration du contrôle glycémique, force est de constater que la perte pondérale a un rôle prépondérant. Il semblerait en effet que le fait d'utiliser la technique opératoire permettant d'obtenir la meilleure perte de poids soit le meilleur moyen d'obtenir la résolution du DT2.

Dans cette étude, nous avons également identifié d'autres facteurs prédictifs de rémission du DT2 : un IMC initial $\leq 50 \text{ kg/m}^2$, l'ancienneté du DT2 ≤ 4 ans, une HbA1c initiale $\leq 7.1\%$, une GAJ $< 1.14\text{g/l}$ et l'absence d'insulinothérapie. Ces données suggèrent qu'au-delà de la perte pondérale, le bon contrôle glycémique pré-opératoire et les paramètres métaboliques initiaux ont également un impact important dans la rémission du DT2. Ces paramètres reflétant le dysfonctionnement des cellules Beta pancréatiques, on peut postuler qu'il y a un intérêt à opérer les patients diabétiques précocement, avant la destruction de la masse cellulaire Beta et la survenue d'une insulinopénie (24, 236-238).

Au total, il apparaît que l'importance de la perte de poids soit déterminante sur l'efficacité métabolique de la chirurgie et notamment sur la rémission du DT2. La masse maigre initiale est corrélée à la perte pondérale et influence donc le succès métabolique de la chirurgie. De nombreux autres paramètres ont été identifiés comme impliqués dans l'amélioration du contrôle glycémique après chirurgie bariatrique et notamment l'importance des marqueurs du dysfonctionnement de la masse cellulaire Beta. Ainsi, l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle du syndrome métabolique, au-delà de la technique opératoire, apparaît très dépendante du terrain du patient, confirmant l'importance du phénotypage de l'obésité.

Caractériser l'obésité et ses conséquences métaboliques semble essentiel pour adapter au mieux la technique opératoire au cas par cas. Nous proposons donc de raisonner en fonction de la masse maigre des patients et de leur état métabolique dans le choix des interventions. Ainsi, chez un patient diabétique avec une obésité centrale et un syndrome métabolique, sarcopénique, on privilégiera les indications de bypass gastrique, intervention qui permettra une perte pondérale importante avec un bon contrôle métabolique. Chez un patient jeune, métaboliquement sain et une masse maigre importante, on pourra s'orienter vers une chirurgie restrictive de type anneau ou sleeve gastrectomy. En cas de diabète de type 2 ancien et très sévère, chez un patient super-obèse et sarcopénique, on pourra s'orienter vers une chirurgie malabsorptive majeure de type Diversion Bilio-Pancréatique ou bypass gastrique en Oméga, la BPD ayant déjà démontré son efficacité majeure en terme de perte pondérale et de rémission du DT2.

Par une approche expérimentale, nous avons abordé l'étude des relations inter-organes en situation d'obésité. Le tissu adipeux de par sa quantité, sa répartition et sa fonction endocrine a un impact direct sur les tissus périphériques insulino-sensibles, et a donc un rôle central dans les dysfonctions métaboliques observées chez l'obèse. Pour cette étude, nous avons constitué une tissuthèque (DioMede) où des prélèvements tissulaires ont été effectués en per-opératoire d'une chirurgie bariatrique.

A partir des échantillons de tissus adipeux, nous avons réalisé des milieux conditionnés (MC) pour étudier in vitro, la capacité des différents tissus adipeux à induire des modifications sur d'autres types cellulaires représentatifs du foie et du muscle. La constitution de la tissuthèque DIOMEDE est donc une première étape dans une étude visant à identifier les médiateurs sécrétés par le Tissu Adipeux, et à caractériser leurs effets sur les organes périphériques insulino-sensibles.

Parmi les méthodes d'étude des relations inter-organes et de la signalisation entre tissus, nous avons choisi de réaliser des milieux conditionnés à partir d'explants de tissus. Les MC sont le moyen privilégié pour refléter au mieux les conditions « in vivo » d'interactions tissulaires pour l'étude des dialogues inter-organes, et en particulier les dialogues tissu adipeux-muscle et tissu adipeux-foie. En effet, le tissu adipeux est constitué non seulement des adipocytes, mais également d'autres populations cellulaires : cellules de l'inflammation en particulier chez l'obèse, cellules épithéliales en raison de l'angiogenèse liée à l'expansion du tissu chez l'obèse, ou encore des fibroblastes en situation de fibrose. La fonction du tissu adipeux dans

des conditions physiologiques est donc déterminée par l'effet global de tous les facteurs sécrétés par les adipocytes et les cellules du stroma qui composent ce tissu. En effet, 90% des facteurs sécrétés par le tissu adipeux proviennent des cellules autres que les adipocytes (239). L'effet combiné de ces facteurs sur les tissus et organes périphériques et l'ensemble de ces interactions déterminent la fonction du tissu adipeux *in vivo*. En plus des lipides relargués par les adipocytes, chacune de ces populations cellulaires est capable de sécréter des cytokines spécifiques, mais également des microvésicules que sont les exosomes contenant les microARNs. Les messagers peuvent donc différer aussi bien en terme d'origine que de nature. Dans la littérature, plusieurs systèmes d'étude *in vitro* de ces interactions tissulaires ont été proposés, et se rapprochent plus ou moins des conditions physiologiques. Les systèmes de co-cultures miment des interactions de contact cellule-cellule ou des interactions de type autocrine ou paracrine (240). Cultiver une population mixte de cellules sur un plan unique autorise un contact physique entre les cellules qui peut altérer la fonction cellulaire, avec des cellules pouvant être chacune altérée par les conditions expérimentales (241). Plusieurs études avec des données contradictoires ont ainsi montré les limites du modèle de co-culture adipocytes-myotubes (64, 241). De plus, l'intérêt de la co-culture est encore limité par le fait que notre étude s'intéresse à un dialogue entre organes qui ne sont pas en contact direct et où les effets paracrines sont peu envisageables, notamment entre le tissu adipeux sous-cutané et le foie, ou entre le tissu adipeux viscéral et le muscle squelettique.

L'utilisation de milieux conditionnés consiste à cultiver un modèle cellulaire ou un explant dans son milieu de culture privilégié, puis à utiliser ce milieu comme additif lors de la culture du second modèle cellulaire. Ainsi, les cytokines sécrétées par le tissu ou les cellules du premier modèle pourront interagir avec les cellules du second modèle. Cette méthode des milieux conditionnés permet ainsi de s'affranchir des conditions de culture propres à chaque modèle cellulaire et est une approche indirecte de co-culture intéressante, largement utilisée (242). Dans notre étude, l'utilisation d'explants de tissus adipeux donne un avantage supplémentaire par rapport à la culture d'adipocytes puisqu'elle permet l'obtention de milieux conditionnés issus des différents types cellulaires composant l'explant tissulaire et reflétant donc au mieux la fonction sécrétoire du tissu en conditions physiologiques.

Dans ce travail expérimental, nous avons mis en évidence des effets du traitement des cellules hépatiques et des myotubes humains par des MC de tissu adipeux. Nous avons étudié l'impact des MC sur l'expression de plusieurs gènes impliqués dans des voies métaboliques spécifiques de chaque tissu. Dans les cellules hépatiques, nous avons pu identifier un effet

positif sur l'expression du gène de la PEPCK, traduisant une stimulation de la néoglucogenèse. En parallèle, les MC inhibent l'expression de SREBP-1c, traduisant un effet négatif sur la néo synthèse lipidique et l'accumulation d'acides gras dans ce tissu.

Dans les cellules musculaires, plusieurs gènes musculaires sont apparus régulés par les MC et nous avons pu constater le même effet inhibiteur sur SREBP-1c que dans les cellules hépatiques.

C'est sur cet effet commun, à savoir la capacité des MC de tissus adipeux à inhiber l'expression du facteur de transcription SREBP-1 dans les deux modèles cellulaires représentant le muscle et le foie, que nous avons ensuite focalisé nos travaux.

Nous avons notamment identifié le messager de ces effets comme étant de nature lipidique, et correspondant aux AG insaturés. Même si des travaux complémentaires sont indispensables pour déterminer l'impact respectif des différents AG (longueur de chaîne, degré d'insaturation) sur l'inhibition de SREBP-1c, il semble cependant clair que le taux d'AG insaturés circulant est un message régulant négativement la lipogenèse de novo et l'accumulation d'AG dans le muscle et le foie.

L'inhibition de SREBP-1c par les MC de tissu adipeux dans le muscle est un résultat concordant avec les données de la littérature montrant que l'expression de SREBP-1c dans le muscle peut être modulée par l'apport nutritionnel et lipidique (200, 202, 243). En effet, ces études ont montré une baisse importante du niveau d'expression de SREBP-1c dans le muscle de rats et de souris en condition de jeûne, condition dans laquelle le taux d'AG libres est augmenté. Le MC de tissu adipeux, par le biais de son contenu en acides gras, serait donc responsable de l'inhibition de SREBP-1c, inhibant ainsi la lipogenèse dans le muscle.

Sachant que les AG saturés circulants sont incapables d'inhiber SREBP-1c dans les tissus périphériques, seule la quantité d'AGI circulante est susceptible d'influer sur la stéatose et pourrait contribuer aux différences d'accumulation ectopique de TG dans les tissus musculaires et hépatiques selon la diète des sujets. Yang et al ont également récemment démontré chez la souris diabétique qu'un régime riche en AGI (acide palmitoléique) améliore l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie en augmentant la sensibilité à l'insuline, notamment par le biais d'une diminution de l'expression des gènes de la lipogenèse dans le foie (SREBP-1, FAS et SCD-1) (244).

La teneur et la sécrétion d'AGI et AGS par le tissu adipeux apparaissent donc comme déterminantes dans la régulation de la lipogenèse des tissus insulino-sensibles (foie et muscle), et pourrait être le reflet des obésités avec désordres métaboliques. Les tissus adipeux contenant et sécrétant une majorité d'AGS seraient associés à une insulino-résistance et à des

dysrégulations métaboliques. Cao et al (245) ont récemment démontré que le tissu adipeux avait un impact direct sur l'homéostasie métabolique systémique par le biais de sa composition et de sa sécrétion d'AG. Les auteurs ont identifié une lipokine, l'acide palmitoléique (AGI), comme une hormone lipidique reliant le tissu adipeux au métabolisme systémique. En effet, ils ont montré que chez les souris déficientes en Fatty Acid Binding Protein, le taux circulant d'acide palmitoléique était considérablement augmenté. Chez ces souris déficientes en FABP et dont la sensibilité à l'insuline est améliorée, il a été démontré que l'acide palmitoléique régulait de façon négative les gènes de la lipogénèse dans le foie (SCD1). Il serait donc particulièrement intéressant de déterminer les taux de palmitoléate (C16 :1) dans les milieux conditionnés de nos sujets afin de mieux caractériser le rôle de cet AG mono-insaturé chez l'homme.

Notre système de gène rapporteur *in vitro* nous a permis de mettre en évidence un effet transcriptionnel des MC et du sérum sur l'expression de SREBP-1c via les AGI. Hannah et al. à partir d'une culture de cellules HEK-293, avait déjà montré que SREBP-1 était régulé par les AG à deux niveaux : à un niveau transcriptionnel par la baisse du niveau d'ARNm et à un niveau post-transcriptionnel par la baisse de la protéine nucléaire SREBP-1 (213). Dans une autre étude, Takeuchi et al ont montré que cet effet transcriptionnel était dû à l'inhibition du clivage de la forme précurseur de SREBP-1, bloquant ainsi la boucle positive d'auto-régulation de ce facteur (246).

Nous avons par ailleurs observé un effet différentiel entre MC de tissu adipeux viscéral et MC de tissu adipeux sous cutané sur l'inhibition de SREBP-1c, avec un effet plus important du MC de tissu adipeux sous-cutané dans les myotubes. Or, plusieurs études ont rapporté l'association prépondérante du tissu adipeux viscéral avec les facteurs de risque cardiovasculaire et métaboliques (47, 60). L'analyse de nos résultats a par ailleurs montré qu'il existe un groupe de sujets pour lesquels l'effet inhibiteur des milieux conditionnés est réduit ou absent. On peut s'interroger sur les faibles différences observées entre les MC de sujets minces et de sujets obèses dans leur capacité à inhiber SREBP-1 et donc la lipogénèse. Il faut probablement prendre en compte la supplémentation en AGPI (EPA et DHA de l'Omacor®) préopératoire qui a été donnée aux sujets, et son impact sur les taux d'AGI circulant et/ou stockés dans leurs tissus adipeux.

Plusieurs études *in vivo* ont déjà montré que l'ajout d'AGPI dans le régime de rongeurs inhibe l'expression de SREBP-1c et la lipogénèse dans le foie (209-212). Par ailleurs, chez l'humain,

l'utilisation d'AGPI a déjà des applications pratiques en chirurgie bariatrique, dans la période pré-opératoire, afin de diminuer la stéatose hépatique et le volume du foie. En effet, plusieurs études ont montré que la prise orale d'AGPI (Oméga-3) diminuait de façon significative la stéatose hépatique (247). Dans la pratique courante, la prise d'Oméga-3 (Omacor®) dans les semaines précédant la chirurgie, associée à un régime hypocalorique strict pauvre en lipide, a montré une réduction significative du volume du lobe Gauche hépatique (> 20%), facilitant ainsi la chirurgie et limitant les risques opératoires (248). La prise d'AGPI a également été associée à une moindre prise alimentaire (244), et plusieurs études ont montré que certains AGPI jouaient un rôle régulateur sur la sécrétion des hormones de la faim (leptine) et certaines incrétines (GLP-1, cholécystokinine) (249, 250).

Il nous faut donc absolument déterminer l'impact de ce régime sur la capacité intrinsèque du tissu adipeux à réguler la synthèse lipidique dans le foie et le muscle. Pour cela, lors des futures inclusions DIOMEDE, un prélèvement de sérum sera réalisé avant et après régime, permettant une analyse différentielle de l'effet de la supplémentation en AGPI sur la régulation de SREBP-1.

Les données obtenues au cours de ces travaux de thèse semblent confirmer qu'au-delà de la quantité et de la répartition du tissu adipeux (sous-cutané versus viscéral), le degré de saturation des AG circulant, propre à un individu et dépendant de son alimentation, impacte de façon différentielle les métabolismes musculaire et hépatique.

Ainsi, les AGI provenant du tissu adipeux apparaissent comme des régulateurs hormonaux lipidiques ayant une action directe et un rôle clé sur la régulation du métabolisme des tissus périphériques insulino-sensibles (muscle et foie).

Comme nous avons pu mesurer le potentiel inhibiteur de SREBP-1c des sérums des sujets testés, cette mesure pourrait être le reflet de la proportion d'AGPI contenus dans le tissu adipeux. Cette indication du rapport AGPI/AGS contenus dans le sérum pourrait ainsi être utilisée comme un marqueur de la capacité du sujet à développer une stéatose.

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Au cours de ce travail, nous avons confirmé que l'efficacité de la chirurgie bariatrique en terme pondéral et métabolique est multifactorielle. Nous avons identifié le rôle majeur de la perte de poids après chirurgie bariatrique dans l'amélioration du métabolisme glucidique et des paramètres métaboliques. Nous avons également déterminé l'impact positif de la masse musculaire initiale sur la perte de poids après chirurgie, facteur également déterminant dans le contrôle du métabolisme glucidique. Les marqueurs du dysfonctionnement cellulaire Beta sont également apparus déterminants pour prédire le succès métabolique et notamment la rémission du diabète de type 2 après chirurgie. Ainsi, l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle du syndrome métabolique, au-delà de la technique opératoire, apparaît très dépendante de la perte de poids mais aussi du terrain, confirmant l'importance du phénotypage de l'obésité en préopératoire. Caractériser l'obésité et son retentissement métabolique semble déterminant pour adapter au mieux la technique opératoire au cas par cas afin d'optimiser les résultats.

Le tissu adipeux est apparu comme un élément clé du phénotype d'obésité, avec un rôle direct dans la régulation du métabolisme lipidique et glucidique au niveau hépatique et musculaire. La constitution de la tissuthèque DioMede et l'obtention de milieux conditionnés de tissu adipeux nous ont permis d'étudier l'impact de ce tissu adipeux sur les tissus insulino-sensibles en se rapprochant des conditions physiologiques. Nous avons pu identifier l'impact direct du tissu adipeux sur le métabolisme musculaire par le biais des AG. Nos résultats confirment le rôle régulateur négatif des AGI sur SREBP-1c et ont permis de préciser leur mode d'action qui se situe au niveau transcriptionnel, conduisant à une baisse des cibles transcriptionnelles de SREBP-1c, et à une moindre lipogenèse dans les cellules musculaires.

La proportion et la sécrétion d'AGI et AGS par le tissu adipeux apparaissent donc comme déterminantes dans la régulation de la lipogenèse des tissus insulino-sensibles (foie et muscle), et pourrait être le reflet des obésités avec désordres métaboliques.

La proportion d'AGS contenue et sécrétée par le tissu adipeux pourrait être un marqueur d'insulino-résistance et de stéatose notamment au niveau du foie. L'augmentation de la proportion d'AGPI par supplémentation orale apparaît d'ailleurs déjà comme un objectif thérapeutique notamment pour le traitement de la stéatose hépatique.

La supplémentation en AGPI pourrait, dans un avenir proche, être recommandée à plus large échelle, aux patients obèses, comme un traitement améliorant l'insulino-résistance et protecteur contre les désordres métaboliques et la survenue du DT2.

Afin d'étudier l'impact réel du régime alimentaire sur la composition du tissu adipeux et sur ses sécrétions et par conséquent sur le métabolisme musculaire et hépatique, nous testerons l'effet des sérums des patients prélevés avant régime substitué en AGPI (Omacor®) puis leur effet après régime sur la régulation de SREBP-1. Nous avons ainsi l'objectif de développer une sérothèque incluant à la fois des patients opérés d'obésité mais également des patients pris en charge médicalement dans le cadre d'un syndrome métabolique ou d'un diabète. Ce projet devrait être facilité par l'intégration du pôle recherche et des pôles médicaux et chirurgicaux au sein d'une Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU DO-IT) destinée à harmoniser et faciliter la collaboration autour de l'obésité et ses conséquences métaboliques.

Une prochaine étape de nos recherches sera également la caractérisation des AGI impliqués dans la régulation du métabolisme des AG au niveau musculaire par une approche lipidomique approfondie au niveau des tissus adipeux (viscéral et sous-cutané), des MC et du sérum des sujets sources.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159.
2. Basdevant A. [Management of obesity in adulthood: point of view of the adult's physician]. *Arch Pediatr*. 2004;11:625-7.
3. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289:187-93.
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
5. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006;113:1141-7.
6. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4-12.
7. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1654-9.
8. Feve B, Bastard JP, Vidal H. [Relationship between obesity, inflammation and insulin resistance: new concepts]. *C R Biol*. 2006;329:587-97; discussion 653-5.
9. Hauner H. The new concept of adipose tissue function. *Physiol Behav*. 2004;83:653-8.
10. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14:741-51.
11. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
12. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142:547-59.
13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
14. Nguyen NT, Root J, Zainabadi K, et al. Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. *Arch Surg*. 2005;140:1198-202; discussion 203.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567-76.

16. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577-85.
17. American Diabetes A. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S4-10.
18. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240:236-42.
19. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, Jr., et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*. 1998;227:637-43; discussion 43-4.
20. Ochner CN, Gibson C, Shanik M, Goel V, Geliebter A. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:153-66.
21. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59:3049-57.
22. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250:234-41.
23. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg*. 2011;21:1650-6.
24. Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg*. 2012;256:1023-9.
25. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg*. 2010;20:776-90.
26. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30:569-72.
27. Rasouli N, Molavi B, Elbein SC, Kern PA. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:1-10.
28. Nilsson S. [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven Med Tidskr*. 2001;5:15-28.
29. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4:20-34.

30. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
31. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1975;1:16-9.
32. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*. 1985;7:702-6.
33. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320:702-6.
34. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8:109-16.
35. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:7-12.
36. Oda E, Abe M, Veeraveedu PT, Watanabe K. Considerable disagreement among definitions of metabolic syndrome for Japanese. *Circ J*. 2007;71:1239-43.
37. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
38. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.
39. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:127-34.
40. Oizumi T, Daimon M, Wada K, et al. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Circ J*. 2006;70:1663.
41. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.

42. Guize L, Thomas F, Pannier B, et al. [Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects]. *Bull Acad Natl Med.* 2006;190:685-97; discussion 97-700.
43. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1020-5.
44. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2569-75.
45. Kim CS, Nam JY, Park JS, et al. The correlation between insulin resistance and the visceral fat to skeletal muscle ratio in middle-aged women. *Yonsei Med J.* 2004;45:469-78.
46. Appachi S, Kashyap SR. 'Adiposopathy' and cardiovascular disease: the benefits of bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:540-6.
47. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.
48. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004;53:2087-94.
49. Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, et al. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1085-93.
50. Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev.* 1997;13:3-13.
51. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med.* 2007;39:482-94.
52. Brochu M, Poehlman ET, Ades PA. Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20:96-108.
53. Appachi S, Kelly KR, Schauer PR, et al. Reduced cardiovascular risk following bariatric surgeries is related to a partial recovery from "adiposopathy". *Obes Surg.* 2011;21:1928-36.
54. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992;41:826-34.

55. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;149:54-60.
56. Salans LB, Cushman SW, Weismann RE. Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *J Clin Invest*. 1973;52:929-41.
57. Sims EA, Berchtold P. Obesity and hypertension. Mechanisms and implications for management. *JAMA*. 1982;247:49-52.
58. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-808.
59. Cancellor R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55:1554-61.
60. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2240-7.
61. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans*. 2001;29:72-5.
62. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144:3765-73.
63. Taube A, Lambernd S, van Echten-Deckert G, Eckardt K, Eckel J. Adipokines promote lipotoxicity in human skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem*. 2012;118:92-101.
64. Sell H, Eckardt K, Taube A, et al. Skeletal muscle insulin resistance induced by adipocyte-conditioned medium: underlying mechanisms and reversibility. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E1070-7.
65. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582:97-105.
66. Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999;245:621-5.
67. Junkin KA, Dyck DJ, Mullen KL, Chabowski A, Thrush AB. Resistin acutely impairs insulin-stimulated glucose transport in rodent muscle in the presence, but not absence, of palmitate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R944-51.
68. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, Lorenzo M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*. 2008;57:3211-21.

69. Stefanyk LE, Dyck DJ. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:255-9.
70. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver*. 2012;6:149-71.
71. Nov O, Kohl A, Lewis EC, et al. Interleukin-1beta may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation. *Endocrinology*. 2010;151:4247-56.
72. Monsour HP, Jr., Frenette CT, Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease--its natural history, pathogenesis, and treatment. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2012;8:21-5.
73. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-87.
74. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13:610-30.
75. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15:318-68.
76. Stefan Y, Orci L, Malaisse-Lagae F, et al. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans. *Diabetes*. 1982;31:694-700.
77. Westermark P, Wilander E. The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1978;15:417-21.
78. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*. 1992;35:389-97.
79. Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol*. 2011;2:112.
80. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785-9.
81. Finelli C, Tarantino G. Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2012;18:6790-800.
82. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:400-18.
83. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306:457-61.
84. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg*. 2008;18:121-8.

85. Payne JH, Dewind LT, Commons RR. Metabolic Observations in Patients with Jejunocolic Shunts. *Am J Surg.* 1963;106:273-89.
86. Barron J, Frame B, Bozalis JR. A shunt operation for obesity. *Dis Colon Rectum.* 1969;12:115-9.
87. Shibata HR, MacKenzie JR, Long RC. Metabolic effects of controlled jejunocolic bypass. *Arch Surg.* 1967;95:413-28.
88. Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg.* 1969;118:141-7.
89. Scott HW, Jr., Sandstead HH, Brill AB, Burko H, Younger RK. Experience with a new technic of intestinal bypass in the treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 1971;174:560-72.
90. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg.* 1969;170:329-39.
91. Griffen WO, Jr., Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg.* 1977;186:500-9.
92. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66:618-20.
93. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg.* 1982;117:701-6.
94. Kuzmak LI. A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. *Obes Surg.* 1991;1:403-8.
95. Belachew M, Jacquet P, Lardinois F, Karler C. Vertical Banded Gastroplasty vs Adjustable Silicone Gastric Banding in the Treatment of Morbid Obesity: a Preliminary Report. *Obes Surg.* 1993;3:275-8.
96. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg.* 1994;4:353-7.
97. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56 e5.
98. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA.* 2005;294:1909-17.
99. Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998;22:947-54.
100. Marceau P, Biron S, Bourque RA, et al. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg.* 1993;3:29-35.
101. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg.* 2006;16:1450-6.

102. DeMaria EJ, Pate V, Warthen M, Winegar DA. Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:347-55.
103. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg*. 2001;11:276-80.
104. Lee WJ, Yu PJ, Wang W, et al. Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg*. 2005;242:20-8.
105. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, et al. Improvement in insulin sensitivity and beta-cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1344-53.
106. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56-65.
107. Gouillat C, Denis A, Badol-Van Straaten P, et al. Prospective, multicenter, 3-year trial of laparoscopic adjustable gastric banding with the MIDBAND. *Obes Surg*. 2012;22:572-81.
108. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med*. 2008;121:885-93.
109. Himpens J, Cadiere GB, Bazi M, et al. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding. *Arch Surg*. 2011;146:802-7.
110. Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A 10-year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rates. *Obes Surg*. 2006;16:829-35.
111. Weiss HG, Kirchmayr W, Klaus A, et al. Surgical revision after failure of laparoscopic adjustable gastric banding. *Br J Surg*. 2004;91:235-41.
112. Carlin AM, Zeni TM, English WJ, et al. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg*. 2013;257:791-7.
113. Eid GM, Brethauer S, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for super obese patients: forty-eight percent excess weight loss after 6 to 8 years with 93% follow-up. *Ann Surg*. 2012;256:262-5.
114. Lim DM, Taller J, Bertucci W, et al. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy to laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity in a military institution. *Surg Obes Relat Dis*. 2012.

115. Li P, Fu P, Chen J, Wang LH, Wang DR. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus: a meta-analysis of sixteen recent studies. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:132-7.
116. Vidal P, Ramon JM, Goday A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a definitive surgical procedure for morbid obesity. Mid-term results. *Obes Surg*. 2013;23:292-9.
117. Yaghoobian A, Tolan A, Stabile BE, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy achieve comparable weight loss at 1 year. *Am Surg*. 2012;78:1325-8.
118. Obeid A, Long J, Kakade M, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: long term clinical outcomes. *Surg Endosc*. 2012;26:3515-20.
119. Lee WJ, Ser KH, Lee YC, et al. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience. *Obes Surg*. 2012;22:1827-34.
120. Noun R, Skaff J, Riachi E, et al. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short- and long-term outcome. *Obes Surg*. 2012;22:697-703.
121. Disse E, Pasquer A, Espalieu P, et al. Greater Weight Loss with the Omega Loop Bypass Compared to the Roux-en-Y Gastric Bypass: a Comparative Study. *Obes Surg*. 2014.
122. Rizzello M, De Angelis F, Campanile FC, Silecchia G. Effect of gastrointestinal surgical manipulation on metabolic syndrome: a focus on metabolic surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:670418.
123. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28:628-42.
124. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care*. 2013;36:2175-82.
125. Hinojosa MW, Varela JE, Smith BR, Che F, Nguyen NT. Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:793-7.
126. Dunkle-Blatter SE, St Jean MR, Whitehead C, et al. Outcomes among elderly bariatric patients at a high-volume center. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:163-9; discussion 9-70.
127. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obes Res*. 2002;10:903-10.
128. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, et al. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2006;203:24-9.
129. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23:414-23.

130. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1142-9.
131. Ashrafian H, le Roux CW, Rowland SP, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: the protective effects of bariatric procedures. *Thorax*. 2012;67:442-9.
132. Navarro-Diaz M, Serra A, Romero R, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S213-7.
133. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2471-4.
134. Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, et al. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:459-64.
135. Serra A, Granada ML, Romero R, et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr*. 2006;25:400-8.
136. de Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16:270-8.
137. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2007;17:486-92.
138. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:368-73.
139. Vargas V, Allende H, Lecube A, et al. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J Hepatol*. 2012;4:382-8.
140. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004;39:1647-54.
141. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev*. 2011;12:515-24.
142. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:1251-5.
143. Sledzinski T, Sledzinski M, Smolenski RT, Swierczynski J. Increased serum nitric oxide concentration after bariatric surgery--a potential mechanism for cardiovascular benefit. *Obes Surg*. 2010;20:204-10.

144. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg.* 1987;206:316-23.
145. Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes Care.* 2004;27:348-53.
146. Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev.* 2012;13:57-67.
147. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:316-23.
148. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, Pontiroli AE. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. *Obes Surg.* 2011;21:1451-7.
149. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4656-63.
150. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111:121-4.
151. Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U, Lonnroth P. Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes.* 1990;39:570-4.
152. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol.* 1988;255:E769-74.
153. Dillard TH, Purnell JQ, Smith MD, et al. Omentectomy added to Roux-en-Y gastric bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:269-75.
154. Bluher S, Molz E, Wiegand S, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3384-93.
155. Das SK, Roberts SB, McCrory MA, et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:22-30.
156. Stegen S, Derave W, Calders P, Van Laethem C, Pattyn P. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. *Obes Surg.* 2011;21:61-70.
157. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S290-6.

158. 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.
159. Pories WJ. Diabetes: the evolution of a new paradigm. *Ann Surg.* 2004;239:12-3.
160. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature.* 2006;444:854-9.
161. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004;239:1-11.
162. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297:127-36.
163. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* 2008;22:706-16.
164. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg.* 2009;19:96-104.
165. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006;244:741-9.
166. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, et al. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg.* 2006;93:210-5.
167. Laferrere B, Swerdlow N, Bawa B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4072-6.
168. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18:1077-82.
169. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008;247:401-7.
170. Foschi D, Corsi F, Colombo F, et al. Different effects of vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass on meal inhibition of ghrelin secretion in morbidly obese patients. *J Invest Surg.* 2008;21:77-81.

171. Schindler K, Prager G, Ballaban T, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on plasma ghrelin, eating behaviour and body weight. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:549-54.
172. Fruhbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ, et al. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg*. 2004;14:606-12.
173. Bose M, Olivan B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg*. 2009;19:217-29.
174. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol*. 2009;22:239-45.
175. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353:249-54.
176. Parnaud G, Bosco D, Berney T, et al. Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia*. 2008;51:91-100.
177. Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab*. 2008;8:201-11.
178. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50:2374-83.
179. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
180. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1286-92.
181. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*. 2011;93:39-45.
182. Laugerette F, Vors C, Geloën A, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem*. 2011;22:53-9.
183. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1671-7.

184. Weiss R. Fat distribution and storage: how much, where, and how? *Eur J Endocrinol.* 2007;157 Suppl 1:S39-45.
185. Gaster M, Rustan AC, Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes.* 2005;54:648-56.
186. Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:345-56.
187. Fruhbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia.* 2000;43:3-12.
188. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1998;47:913-7.
189. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3165-72.
190. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, et al. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:279-84.
191. Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Stevenson JC. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:190-7.
192. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis S. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002;51:1131-7.
193. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakouli M, Chrysohoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis.* 2005;183:308-15.
194. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1225-30.
195. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107:119-25.
196. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12027-32.
197. Eberle D, Hegarty B, Bossard P, Ferre P, Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie.* 2004;86:839-48.

198. Foretz M, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:12737-42.
199. Gosmain Y, Lefai E, Ryser S, Roques M, Vidal H. Sterol regulatory element-binding protein-1 mediates the effect of insulin on hexokinase II gene expression in human muscle cells. *Diabetes*. 2004;53:321-9.
200. Gosmain Y, Dif N, Berbe V, et al. Regulation of SREBP-1 expression and transcriptional action on HKII and FAS genes during fasting and refeeding in rat tissues. *J Lipid Res*. 2005;46:697-705.
201. Horton JD, Bashmakov Y, Shimomura I, Shimano H. Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and refeed mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:5987-92.
202. Bizeau ME, MacLean PS, Johnson GC, Wei Y. Skeletal muscle sterol regulatory element binding protein-1c decreases with food deprivation and increases with feeding in rats. *J Nutr*. 2003;133:1787-92.
203. Kim JB, Sarraf P, Wright M, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest*. 1998;101:1-9.
204. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem*. 2000;275:32379-82.
205. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: transcriptional mediators of lipid homeostasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:491-8.
206. McPherson R, Gauthier A. Molecular regulation of SREBP function: the Insig-SCAP connection and isoform-specific modulation of lipid synthesis. *Biochem Cell Biol*. 2004;82:201-11.
207. Worgall TS, Sturley SL, Seo T, Osborne TF, Deckelbaum RJ. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. *J Biol Chem*. 1998;273:25537-40.
208. Thewke DP, Panini SR, Sinensky M. Oleate potentiates oxysterol inhibition of transcription from sterol regulatory element-1-regulated promoters and maturation of sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem*. 1998;273:21402-7.
209. Kim HJ, Takahashi M, Ezaki O. Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver. A possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs. *J Biol Chem*. 1999;274:25892-8.

210. Mater MK, Thelen AP, Pan DA, Jump DB. Sterol response element-binding protein 1c (SREBP1c) is involved in the polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic S14 gene transcription. *J Biol Chem.* 1999;274:32725-32.
211. Xu J, Cho H, O'Malley S, Park JH, Clarke SD. Dietary polyunsaturated fats regulate rat liver sterol regulatory element binding proteins-1 and -2 in three distinct stages and by different mechanisms. *J Nutr.* 2002;132:3333-9.
212. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, et al. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 1999;274:35840-4.
213. Hannah VC, Ou J, Luong A, Goldstein JL, Brown MS. Unsaturated fatty acids down-regulate srebp isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-293 cells. *J Biol Chem.* 2001;276:4365-72.
214. Botolin D, Wang Y, Christian B, Jump DB. Docosahexaenoic acid (22:6,n-3) regulates rat hepatocyte SREBP-1 nuclear abundance by Erk- and 26S proteasome-dependent pathways. *J Lipid Res.* 2006;47:181-92.
215. Nakamura MT, Cheon Y, Li Y, Nara TY. Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. *Lipids.* 2004;39:1077-83.
216. Ou J, Tu H, Shan B, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:6027-32.
217. Smith IJ, Huffman KM, Durham MT, Duscha BD, Kraus WE. Sex-specific alterations in mRNA level of key lipid metabolism enzymes in skeletal muscle of overweight and obese subjects following endurance exercise. *Physiol Genomics.* 2009;36:149-57.
218. Ducluzeau PH, Perretti N, Laville M, et al. Regulation by insulin of gene expression in human skeletal muscle and adipose tissue. Evidence for specific defects in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;50:1134-42.
219. Sewter C, Berger D, Considine RV, et al. Human obesity and type 2 diabetes are associated with alterations in SREBP1 isoform expression that are reproduced ex vivo by tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes.* 2002;51:1035-41.
220. Lecomte V, Meugnier E, Euthine V, et al. A new role for sterol regulatory element binding protein 1 transcription factors in the regulation of muscle mass and muscle cell differentiation. *Mol Cell Biol.* 2010;30:1182-98.
221. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8:e76188.

222. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51:1752-4.
223. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*. 2010;33:1957-9.
224. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1529-34.
225. Reinhold RB. Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;155:385-94.
226. Brolin RE, Kenler HA, Gorman RC, Cody RP. The dilemma of outcome assessment after operations for morbid obesity. *Surgery*. 1989;105:337-46.
227. Biron S, Hould FS, Lebel S, et al. Twenty years of biliopancreatic diversion: what is the goal of the surgery? *Obes Surg*. 2004;14:160-4.
228. Diniz Mde F, Passos VM, Barreto SM, et al. Different criteria for assessment of Roux-en-Y gastric bypass success: does only weight matter? *Obes Surg*. 2009;19:1384-92.
229. Dixon JB, McPhail T, O'Brien PE. Minimal reporting requirements for weight loss: current methods not ideal. *Obes Surg*. 2005;15:1034-9.
230. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting weight loss 2007. *Obes Surg*. 2007;17:565-8.
231. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
232. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2402-10.
233. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24:460-4.
234. Dif N, Euthine V, Gonnet E, et al. Insulin activates human sterol-regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) promoter through SRE motifs. *Biochem J*. 2006;400:179-88.
235. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109:1125-31.
236. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:20-6.

237. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383:1068-83.
238. Martinez-Moreno JM, Garciacaballero M. Influences of the diabetes surgery on pancreatic beta-cells mass. *Nutr Hosp*. 2013;28 Suppl 2:88-94.
239. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145:2273-82.
240. Hausman GJ, Poulos SP. A method to establish co-cultures of myotubes and preadipocytes from collagenase digested neonatal pig semitendinosus muscles. *J Anim Sci*. 2005;83:1010-6.
241. Dietze D, Koenen M, Rohrig K, et al. Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes*. 2002;51:2369-76.
242. Dietze D, Ramrath S, Ritzeler O, et al. Inhibitor kappaB kinase is involved in the paracrine crosstalk between human fat and muscle cells. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:985-92.
243. Kamei Y, Miura S, Suganami T, et al. Regulation of SREBP1c gene expression in skeletal muscle: role of retinoid X receptor/liver X receptor and forkhead-O1 transcription factor. *Endocrinology*. 2008;149:2293-305.
244. Yang ZH, Miyahara H, Hatanaka A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2011;10:120.
245. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008;134:933-44.
246. Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, et al. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem*. 2010;285:11681-91.
247. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56:944-51.
248. Iannelli A, Martini F, Schneck AS, et al. Preoperative 4-week supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces liver volume and facilitates bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2013;23:1761-5.

249. Wang H, Storlien LH, Huang XF. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E1352-9.
250. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med.* 2005;11:90-4.

8. ANNEXES

Annexe 1 : Accord du CPP

Annexe 2 : Accord de la CNIL

Annexe 3 : régime pré-opératoire

Annexe 4 : CRF

Annexe 5 : liste des autres travaux personnels, sur les résultats de la chirurgie bariatrique

Annexe 1 : accord du CPP

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO
Secrétaire général : Dr. Daniel ESPINOUSE - Trésorier : Mme Anne LEFRANC

Madame Estelle ECHARD
Ministère de l'enseignement supérieur et de
la Recherche - Direction générale de la
Recherche et de l'Innovation
Département Santé
1 rue Descartes
75231 PARIS CEDEX 05

N° CPP : 12/111

Réf. du présent avis : A 13-02

Lyon, le 17 janvier 2013

Vu l'arrêté du 16 août 2007 émis conformément aux dispositions introduites par le décret 2007-1220 du 10 août 2007 relatif à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain pris pour l'application notamment des articles L. 1243-3 et L. 1243-4 du Code de la Santé Publique ;
Et conformément aux articles R. 1243-51 et R. 1243-63, du Code de la Santé Publique,

Le Comité a été sollicité le 29 novembre 2012 par l'INSERM pour une demande d'avis sur un dossier de déclaration enregistré par le département santé de la direction générale de la recherche et de l'innovation du ministère sous le n° DC-2012-1711, accusé réception le 6 décembre 2012 par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Le dossier proposé est :

Nom du site : "U1060 Lyon Sud".

Responsable scientifique : M. Etienne LEFAI

Le Comité qui a pour mission d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement (entendu ici au sens large et comprenant la non-opposition), la pertinence éthique et scientifique du projet, a examiné les informations fournies dans ce dossier au cours de sa séance du 15 janvier 2013.

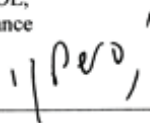
Membres présents à la séance :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme N. FALETTE (suppléante), Mme R. MARAVAL-GAGET (suppléante).
- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Personnes qualifiées "Éthiques" : Mme C. KAPITZ (titulaire), Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Personne qualifiée "Juridique" : Mme S. GANDREAU (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mr. J. RIONDET (titulaire), Mme C. FABRY (suppléante).

Au regard des données qui lui ont été soumises, le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

Dr. David PEROL,
Président de séance



1/2

Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Annexe 2 : accord de la CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Dominique PELLA
DELEGUE GENERAL
INSERM
CENTRE HOSPITALIER DU VINATIER 95, BD
PINEL BAT 452 B
69675 - BRON

A l'attention de M. Dominique PELLA

Paris, le 24 MAI 2013

N/Réf. : EGY/VCS/ARI34527

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2013-269 autorisant l'INSERM à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité d'identifier et caractériser les médiateurs du dialogue tissu adipeux-muscle et tissu adipeux-foie en cause dans les dérégulations métaboliques chez l'obèse. (Demande d'autorisation n° 913175)

Monsieur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**IDENTIFIER ET CARACTÉRISER LES MÉDIATEURS DU DIALOGUE TISSU ADIPEUX-
MUSCLE ET TISSU ADIPEUX-FOIE EN CAUSE DANS LES DÉRÉGULATIONS
MÉTABOLIQUES CHEZ L'OBÈSE**

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Emmanuel de GIVRY

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au commissariat informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

Annexe 3 : régime pré-opératoire

Conseils pour la mise en place du régime pré BY-PASS

A la demande du chirurgien qui va vous opérer, vous devez mettre en place ce régime 10 à 15 jours (selon avis médical) avant l'opération

PRINCIPES

- Diminuer le volume du foie afin de faciliter la chirurgie
- Pour cela, l'alimentation ne doit pas apporter de graisses ni de sucres
- L'alimentation sera composée de laitages écrémés ou ½ écrémés non sucrés,
1 part de viande ou poisson ou jambon par jour, accompagné de légumes crus ou cuits sans ajout de matière grasse.

CONSEILS ET REPARTITION

Petit-déjeuner :

- 2 yaourts naturels

Déjeuner :

- 100g de viande ou poisson maigre sans gras (escalope de dinde, jambon, jambon de dinde, filet de poisson)
- 200g de légumes crus ou cuits (vapeur ou à l'eau), sans ajout de matière grasse
- 1 yaourt nature
- 1 fromage blanc à 0 ou 20 % mg

Goûter :

- 1 yaourt nature

Dîner :

- 200g de légumes crus ou cuits vapeur ou à l'eau, sans ajout de matière grasse
- 1 yaourt nature sans sucre
- 1 fromage blanc à 0 ou 20% mg

(Comme boissons, vous pouvez boire à volonté : eau, thé s/sucre, café s/sucre, bouillon de légumes, tisanes, eau aromatisée s/sucre)

(De la salade verte peut être mangée en plus et à volonté, sans sauce, avec uniquement un filet de jus de citron)

Annexe 4 : CRF

Cahier d'Observation	Dialogue inter organes dans les désordres métaboliques	Code Patient _ _ _ _
-----------------------------	---	---------------------------------

Je certifie avoir recueilli la non opposition du patient le |_|_|_|_|_|_|_|_| avant toute procédure

Signature de l'investigateur :

DONNEES SUR LE PATIENT

Age :

Sexe :

EXAMEN CLINIQUE

Poids : |_|_|_|_|. |_| Kg

Taille : |_|_|_|_|. |_| cm

Tour de taille : |_|_|_|_| cm

IMC : |_|_|_|. |_| kg/m²

Date d'intervention chirurgicale :

Indication opératoire :

Type d'intervention chirurgicale :

ANTECEDENTS MEDICAUX/PATHOLOGIES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Antécédents médicaux Pathologies	Traitements Associés
diabète	Insuline oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
HTA	
Dyslipidémie	
Syndrome d'apnée du Sommeil	
autres	

RESULTATS BIOLOGIQUES RECUPERES EN PREOPERATOIRE

Glycémie : |_|_|, |_|_| g/L

Triglycérides : |_|_|, |_|_| mmol/L

Cholestérol totale : |_|_|, |_|_| mmol/L

Cholestérol LDL : |_|_|, |_|_| mmol/L

Cholestérol HDL : |_|_|, |_|_| mmol/L

HbA1c : |_|_|_| %

GGT : |_|_|_|_| UI/L

ASAT : |_|_|_|_| UI/L

ALAT : |_|_|_| UI/L

PAL : |_|_|_| UI/L

VERIFICATION DES CRITERES

CRITERES D'INCLUSION OBESE ou MINCE		OUI	NON
1	Patient super obèse avec IMC>50 ou Patient obèse avec IMC>35 ou Patient diabétique de type II avec IMC>30 ou patient contrôlé avec IMC<28 et non diabétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Patient informé de la nature de la recherche et ne s'opposant pas à la recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Age > 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Patient bénéficiant d'une intervention chirurgicale dans le service de chirurgie digestive, Pavillon D de l'HEH et pour lesquels : - l'intervention est susceptible de générer des déchets opératoires (tissus adipeux sous cutané et viscéral et tissu musculaire de la paroi abdominale) pouvant être collectés pour l'étude - des prélèvements tissulaires à visée diagnostique et/ou thérapeutique sont programmés (biopsie hépatique et sang) et dont l'excédent éventuel pourra être récupéré auprès des services concernés (anatomo-pathologie et centre de biologie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Patient affilié à la Sécurité Sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Toute case cochée NON exclut le sujet de l'étude

CRITERES DE NON-INCLUSION		OUI	NON
1	Patient inapte à donner un consentement éclairé, majeur sous tutelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Patient privé de liberté par décision judiciaire ou administrative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Patient mineur (âge<18 ans)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Patient opéré pour une pathologie cancéreuse ou une maladie inflammatoire aigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Toute case cochée OUI exclut le sujet de l'étude

Sujet inclus dans l'étude ? Oui Non

Type de tissus prélevés :

Tissu adipeux viscéral :

Tissu adipeux sous-cutané :

Muscle de la paroi abdominale :

Foie :

Sérum :

Annexe 5 :

Liste des autres travaux personnels, sur les résultats de la chirurgie bariatrique

1. Greater weight loss with the Omega Loop Bypass compared to the Roux-en-Y Gastric Bypass: a comparative study.

Disse E, Pasquer A, Espalieu P, Poncet G, Gouillat C, **Robert M**
Obes Surg. 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]

2. Gastric bypass for obesity in the elderly: Is it as appropriate as for young and middle-aged populations?

Robert M, Pasquer A, Espalieu P, Laville M, Gouillat C, Disse E.
Obes Surg. 2014 Apr 22. [Epub ahead of print]

3. Relevance of Roux-en-Y Gastric Bypass volumetry using 3-Dimensional gastric Computed Tomography with gas to predict weight loss at one year.

Robert M, Péchoux A, Marion D, Laville M, Gouillat C, Disse E.
Accepté pour publication, Mai 2014, SOARD,

4. Prospective longitudinal assessment of change in health-related quality of life after adjustable gastric banding.

Robert M, Denis A, Badol-Van Straaten P, Jaisson-Hot I, Gouillat C.
Obes Surg. 2013 Oct;23(10):1564-70.

5. Achalasia-like disorder after laparoscopic adjustable gastric banding: a reversible side effect?

Robert M, Golse N, Espalieu P, Poncet G, Mion F, Roman S, et al.
Obes Surg 2012;22:704-11.

6. Prospective, multicenter, 3-year trial of laparoscopic adjustable gastric banding with the MIDBAND?

C. Gouillat, A. Denis, P. Badol-Van Straaten, V. Frering, J. Tussiot, P. Campan, G. Aulagnier, V. Costamagna, J.F. Ain, R. Portet, M. Roche, C. Ezzo, J.M. Molasoko, Y. Claret, J. Desplantez, S. Le Page, M.C. Blanchet, **M. Robert**, I. Jaisson-Hot.
Obes Surg 2012;22:572-81.

7. Laparoscopic gastric bypass for failure of adjustable gastric banding: a review of 85 cases.

Robert M, Poncet G, Boulez J, Mion F, Espalieu P.
Obes Surg 2011;21:1513-9.

8. Persistent dysphagia after removal of an adjustable gastric band for morbid obesity: a rare complication.

Vallin M, **Robert M**, Roman S, Mion F, Poncet G.
Dis Esophagus 2011;24:401-3.

9. Cruiziat C, Roman S, **Robert M**, Espalieu P, Laville M, Poncet G, *et al.* High resolution esophageal manometry evaluation in symptomatic patients after gastric banding for morbid obesity. *Dig Liver Dis 2011;43:116-20.*

Résumé

Les données de la littérature rapportent la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical optimisé concernant la perte pondérale et l'amélioration du diabète de type 2. Les facteurs prédictifs de bons résultats en terme pondéral et métabolique restent encore méconnus et des échecs sont constatés. Le phénotypage de l'obésité et de son retentissement métabolique semble essentiel afin d'adapter la procédure chirurgicale au cas par cas et améliorer les résultats.

Dans ce travail de thèse, par une approche clinique, nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs d'amélioration des paramètres métaboliques et de succès pondéral après chirurgie bariatrique. Nous avons démontré le rôle majeur de la perte de poids après chirurgie dans l'amélioration du métabolisme glucidique et des paramètres métaboliques. Nous avons également montré l'impact positif de la masse musculaire initiale sur la perte pondérale, facteur également déterminant dans le contrôle du métabolisme glucidique. Les marqueurs du dysfonctionnement cellulaire Beta sont également apparus déterminants pour prédire la rémission du diabète de type 2 après chirurgie. Ainsi, l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle du syndrome métabolique, au-delà de la technique opératoire, apparaît très dépendante de la perte de poids mais aussi du terrain, confirmant l'importance du phénotypage de l'obésité en préopératoire.

Par une approche expérimentale, nous avons cherché à identifier l'impact du tissu adipeux sur les organes sièges de l'insulino-résistance (muscle et foie) impliqués dans le syndrome métabolique. La constitution de la tissuthèque DioMede et l'obtention de milieux conditionnés de tissu adipeux nous ont permis d'étudier l'impact des sécrétions de ce tissu sur les tissus insulino-sensibles en se rapprochant des conditions physiologiques. Nous avons identifié un effet direct du tissu adipeux sur le métabolisme musculaire des acides gras (AG) par la régulation négative du facteur de transcription SREBP-1c. Nos résultats identifient les acides gras insaturés comme les médiateurs de l'inhibition de SREBP-1, conduisant à une diminution de la lipogenèse par l'intermédiaire des gènes cibles de ce facteur de transcription. La composition et les proportions respectives d'AG mono ou poly insaturés et d'AG saturés dans le tissu adipeux, leur niveau de sécrétion, et leur taux circulant apparaissent donc déterminants dans la régulation de la lipogenèse des tissus insulino-sensibles (foie et muscle), et pourraient être un marqueur des obésités avec désordres métaboliques.