



HAL
open science

Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose après Roux-en-Y Gastric Bypass chez le miniporc

Grégory Baud

► **To cite this version:**

Grégory Baud. Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose après Roux-en-Y Gastric Bypass chez le miniporc. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2016. Français. NNT : 2016LIL2S042 . tel-01557534

HAL Id: tel-01557534

<https://theses.hal.science/tel-01557534>

Submitted on 6 Jul 2017

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.



COLLEGE DOCTORAL

École Doctorale
BIOLOGIE SANTÉ



Thèse de doctorat d'université
Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE II
Discipline : physiologie et physiopathologie

Présentée par

Grégory BAUD

**Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose après
Roux-en-Y Gastric Bypass chez le miniporc**

Présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 2016

Thèse dirigée par le Professeur François Pattou

JURY

Président :

Monsieur le **Professeur François Pattou**

Rapporteurs :

Monsieur le **Professeur André Bado**

Monsieur le **Professeur Didier Quilliot**

Examineurs :

Madame le **Professeur Anne Tailleux**

Monsieur le **Professeur Gilles Mithieux**

Monsieur le **Professeur Robert Caiazza**

Remerciements

À mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur François Pattou

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Chef du service de Chirurgie Générale et Endocrinienne
Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille
Directeur de l'unité INSERM 1190 - EGID - Université Lille 2

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de la formation chirurgicale et scientifique dont j'ai pu bénéficier. L'énergie que vous mettez en œuvre pour les patients et la recherche est un exemple et a nourri ma motivation à devenir chirurgien. Vous m'avez fait confiance pour ce travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À mes juges,

Monsieur André Bado

Directeur de Recherche
Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI)
Équipe "Fonctions gastro-intestinales, métaboliques et physiopathologies nutritionnelles"
Faculté de Médecine Xavier Bichat

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du Jury de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Didier Quilliot

Praticien Hospitalier
Unité Transversale de Nutrition - Service de Diabétologie-Nutrition
CHU de Nancy

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Anne Muhr Tailleux

Professeur des Universités
Laboratoire INSERM U1190 - EGID - Université Lille 2

*Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Veuillez recevoir mes remerciements pour l'enrichissement que vous m'avez apporté par
le partage de votre savoir et de votre expérience scientifique.
Soyez assurée de mon profond respect.*

Monsieur le Professeur Gilles Mithieux

Directeur de Recherche
Laboratoire INSERM 1213- Université Claude Bernard, Lyon 1

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements pour
votre disponibilité et la qualité de votre réflexion qui ont entouré ce travail.
Soyez assuré de mon profond respect.*

Monsieur le Professeur Robert Caiazza

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne
Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille
Laboratoire INSERM 1190 - EGID - Université Lille 2

*Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du Jury de cette thèse.
Je tenais à vous remercier pour votre enseignement chirurgical, votre disponibilité et vos
conseils tout au long de ma formation. Votre investissement quotidien auprès des patients
est un exemple pour moi. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.*

Au terme de ce travail, je tiens également à remercier :

L'équipe du laboratoire U1190 : le Docteur Thomas Hubert pour son aide précieuse dans la réalisation des actes chirurgicaux et tes conseils scientifiques avisés depuis le premier jour de mon Master 2. Le Professeur Julie Kerr-Conte dont l'expérience a permis un soutien technique et scientifique indispensable. Le Docteur Valery Gmyr pour son aide dans la réalisation des dosages biologiques et pour ses conseils scientifiques. Nathalie Dellaleau, Julien Thevenet et Isanga Aluka pour leur aide dans la réalisation des différents protocoles et leur bonne humeur. Et tous les autres membres de l'unité Inserm 1190 pour leur gentillesse et leur disponibilité : Docteur Violeta Raverdy, Valerie Pawlowski, Ericka Moerman, Bruno Lukowiak, Sandrine Bellaich, Rimed Ezzouaoui.

L'équipe du DHURE : Michel Pottier, Arnold Dive, Martin Foudrinier et Audrey Quenon dont l'expérience, les suggestions mais surtout l'amitié et l'énergie dépensées quotidiennement ont largement contribué à l'achèvement de ce projet et resteront pour moi un bel exemple et un superbe souvenir.

Le service de Chirurgie Générale et Endocrinienne : Le Professeur Bruno Carnaille, Les Docteurs Fanelly Torres, Hélène Verkindt, Pamela Nessler, Romain Verhaeghe, Quyen Pham, Magalie Devienne, Mohamed Ghunaim, et Lucie Leblond pour sa relecture attentive du manuscrit.

À Rafaëlle, pour ton aide immense et ton amour tout aussi grand. A mes Parents, pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années. À mes Frères et Sœurs, Malgré les kilomètres qui nous séparent, je pense toujours bien à vous. À mes grands-parents, pour m'avoir toujours soutenu tout au long de ce parcours, je vous en serai éternellement reconnaissant. À ma famille, Michelle, Jean-Noël, Danielle, Daniel, Francis, Annick, Marie-Ange, cousins et cousines. A ma belle Famille de Nouméa.

Résumé

Titre : Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose après Roux-en-Y Gastric Bypass chez le miniporc

Le diabète de Type 2 (DT2) se caractérise par un défaut combiné de la sécrétion et de l'action de l'insuline. La chirurgie bariatrique et notamment le Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) ont montré des effets bénéfiques spectaculaires sur le contrôle glycémique remettant en perspective la prise en charge médicale du DT2. L'exclusion gastroduodénale induite par le RYGB améliore le métabolisme glucidique indépendamment de la perte de poids. Par ailleurs, les modifications du flux biliaire semblent également jouer un rôle. Cependant, les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs. A l'aide d'un modèle de RYGB chez le miniporc, nous avons montré que l'absorption intestinale du glucose est diminuée dans l'anse alimentaire (AL) dépourvue de bile. L'absorption du glucose était restaurée dans l'AL par l'ajout de bile, et cet effet était inhibé lorsque le co-transporteur actif sodium glucose 1 (SGLT1) était bloqué par la phlorizine. L'expression de SGLT1 restait conservée dans l'AL, cependant la teneur dans la lumière de l'intestin en sodium était nettement diminuée. L'ajout de sodium dans l'AL provoquait le même effet que la bile sur l'absorption du glucose. Elle augmentait également l'excursion glycémique postprandiale chez le miniporc au cours d'un repas test vigile. Cette diminution de l'absorption intestinale du glucose après RYGB a été confirmée chez l'Homme. Nos résultats démontrent que l'exclusion biliaire affecte le métabolisme postprandial du glucose par la modulation des co-transporteurs intestinaux sodium / glucose.

Mots clés : Chirurgie bariatrique, Roux-en-Y Gastric Bypass, absorption intestinale du glucose, transporteur du glucose, bile, Diabète de type 2.

Abstract

Title : Modulation of intestinal glucose absorption by Roux-en-Y Gastric Bypass in the minipig

Type 2 diabetes (T2D) is characterized primarily as a combined defect of insulin secretion and insulin action. For nearly a decade, the somewhat mysterious but spectacular benefit of metabolic surgery, and more specifically of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), on glucose control has been causing a questioning of the current paradigm of T2D management. Gastro-intestinal exclusion by RYGB improves glucose metabolism, independent of weight loss. Although changes in intestinal bile trafficking have been shown to play a role, the underlying mechanisms are unclear. We performed RYGB in minipigs and showed that the intestinal uptake of ingested glucose is blunted in the bile deprived alimentary limb (AL). Glucose uptake in the AL was restored by the addition of bile, and this effect was abolished when active glucose intestinal transport was blocked with phlorizin. Sodium-glucose cotransporter 1 remained expressed in the AL, while intraluminal sodium content was markedly decreased. Adding sodium to the AL had the same effect as bile on glucose uptake. It also increased postprandial blood glucose response in conscious minipigs following RYGB. The decrease in intestinal uptake of glucose after RYGB was confirmed in humans. Our results demonstrate that bile diversion affects postprandial glucose metabolism by modulating sodium/ glucose intestinal cotransport.

Key words : Bariatric surgery, Roux-en-Y Gastric Bypass, glucose intestinal uptake, glucose transport, bile, type 2 diabetes.

Table des matières

ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	19
AVANT-PROPOS	21
I. METABOLISME DU GLUCOSE	23
1. Métabolisme du glucose au cours du jeûne	23
2. Métabolisme prandial du glucose.....	26
2.1. Digestion des glucides	26
2.2. Absorption intestinale des glucides	28
2.2.1. Les cotransporteurs actif sodium / glucose.....	28
2.2.2. Les transporteurs du glucose par diffusion facilitée.....	30
2.2.3. Mécanismes de l'absorption intestinale du glucose.....	31
3. Métabolisme postprandial du glucose	34
3.1. Catabolisme du glucose	34
3.2. Mécanismes de stockage du glucose.....	38
3.2.1. Voies métaboliques impliquées dans le stockage du glucose	38
3.2.2. Tissus métaboliques impliqués dans le stockage du glucose.....	40
3.3. Régulation du stockage du glucose par l'insuline.....	42
3.3.1. Synthèse de l'insuline dans la cellule β pancréatique.....	42
3.3.2. Régulation de la sécrétion d'insuline	43
3.3.2.1. Les activateurs de la sécrétion d'insuline.....	43
3.3.2.2. Les inhibiteurs de la sécrétion d'insuline.....	48
3.3.3. Voie de signalisation de l'insuline	53
3.4. Rôle du rein dans l'homéostasie du glucose	56
II. LE DIABETE DE TYPE 2	58
1. Définition.....	58
2. Épidémiologie	58
3. Morbidité et mortalité associées au DT2	60
5. Physiopathologie du DT2.....	61
5.1. Facteurs génétiques et environnementaux	61
5.2. L'insulinorésistance	63
5.3. La dysfonction de la cellule pancréatique.....	66
5.4. Rôle du tractus gastro-intestinal	70
6. Le traitement médical du DT2 et ses limites.....	74
6.1. Les médicaments antidiabétiques	74
6.1.1. Les insulinosécréteurs.....	74
6.1.1.1. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées	74
6.1.1.2. Les glinides.....	75

6.1.2. Les biguanides	75
6.1.3. Les inhibiteurs de l'α glucosidase	76
6.1.4. Les glitazones ou thiazolidinediones	77
6.1.5. Les incrétinomimétiques	77
6.1.5.1. Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)	77
6.1.5.2. Les analogues du GLP-1	78
6.1.6. Les inhibiteurs de SGLT2	79
6.2. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses du DT2.....	82
6.3. Les limites du traitement médical	82
II. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'OBESITE SEVERE ET DU DT2.....	84
1. Généralités	84
2. Effets métaboliques cliniques de la chirurgie bariatrique.....	87
2.1. La perte de poids.....	87
2.2. Réduction de la mortalité et du risque cardio-vasculaire	88
2.3. Résolution de l'hypertension artérielle.....	89
2.4. Résolution de la dyslipidémie.....	92
2.5. Effets sur stéatose hépatique et la NASH	92
2.6. La rémission du diabète de type 2.....	96
3. La dérivation gastro-jéjunale en Y ou Roux-en-Y Gastric Bypass	98
4. Mécanismes impliqués dans l'homéostasie du glucose après RYGB.....	100
4.1. La restriction calorique	100
4.2. Modulation de la satiété	101
4.3. Modulation de la sécrétion de GLP-1	105
4.4. Modulation de la sécrétion gastroduodénale de facteurs diabétogènes.....	107
4.5. Modification de la détection des nutriments par le duodénum et le jéjunum.....	108
4.6. Rôle des acides biliaires.....	109
4.7. Le microbiome intestinal.....	111
4.8. Modulation du métabolisme intestinal du glucose	111
4.9. Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose.....	115
4.10. Conclusion.....	119
IV. OBJECTIFS.....	120
APPROCHES METHODOLOGIQUES ET RESULTAT	122
I. LE MODELE DE RYGB CHEZ LE MINIPORC.....	124
II. LA DERIVATION DE LA BILE APRES RYGB MODULE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE SODIUM DEPENDANT.....	132
1. Procédures expérimentales	133
1.1. Animaux	133
1.2. Procédures chirurgicales.....	133
1.3. Évaluations métaboliques	134
1.4. Étude clinique.....	137
1.5. Analyses biologiques.....	139
1.6. Analyse tissulaire et PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR)	139

1.7. Analyses statistiques.....	140
2. Résultats.....	141
3. Synthèse des résultats.....	151
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	154
I. DISCUSSION GENERALE	156
II. PERSPECTIVES.....	168
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	173
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	202
PUBLICATIONS LIEES A LA THESE	206

Abréviations

ADP: Adénosine Diphosphate
AGA : Anneau Gastrique Ajustable
AL: Alimentary Limb
AMPc: Adénosine monophosphate cyclique
ARNm: Acide RiboNucléique messenger
ATP: Adénosine triphosphate
BL: Biliary Limb
CCK : Cholecystokinine
CL: Common Limb
DT2 : Diabète de Type 2
FFAR-1 : Free fatty acid receptor 1
FGF19: Fibroblast Growth Factor 19
FXR: Farnesoid X Receptor
G6Pase: Glucose 6 Phosphatase
GABA: Acide γ -aminobutyrique
GH: Growth hormone
GHS-R: Growth hormone secretagogue receptor
GIP: Gastric inhibitory polypeptide ou glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1
GLP-1R: GLP-1 receptor
GLP-2 : Glucagon Like Peptide 2
GLUT: Glucose transporter
GRP: Gastrin releasing peptide
HbA1c: Hémoglobine glyquée
IGT: Impaired Glucose Tolerance
IL6: Interleukine 6
IMC: Indice de masse corporel
IRS: Insulin Receptor Substrat
Munc-13 : Mammalian uncoordinated 13
NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide
NGT: Normal glucose tolerance
NMURs: Neuromedin U receptors
NPY: Neuropeptide Y
PA: Pression artérielle
PACAP: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide
PDE3B: Phosphodiesterase 3B

PEPCK c: Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PI3K : Phosphatidylinositol-3 kinase
PKB: protein kinase B
PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptors γ
PTB: Phosphotyrosin Binding
PYY : Peptide YY
RCPG: Récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G
RCT: Essai randomisé contrôlé
RYGB: Roux-en-Y Gastric Bypass
SGLT1: Sodium-dependent glucose cotransporters 1
SGLT2: Sodium-dependent glucose cotransporters 2
SNAP-25 : Synaptosomal-associated protein 25
SUR: Sulfonylurea receptor
TGR5: G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1
TNF α : tumor necrosis factor
TSH: Thyroïd Stimulating Hormone
UCP-1 : UnCoupling Protein 1
VIP: Vasoactive Intestinal Peptide
VSG: Vertical Sleeve Gastrectomy

INTRODUCTION

Avant-propos

Il y a plus de 20 ans, Pories a publié un article s'intitulant : « Qui l'aurait cru? Une opération se révèle être le traitement le plus efficace pour le diabète sucré de l'adulte » (Pories et al., 1995). Celui-ci avait en effet observé que la chirurgie bariatrique et notamment le Roux-en-Y gastrique bypass (RYGB), entraînait une normalisation rapide de la glycémie chez les personnes obèses atteintes de diabète de type 2 (DT2), et 10 ans plus tard près de 90 % de ces patients étaient toujours en rémission. Pories a suggéré que la restriction calorique jouait un rôle clé dans l'amélioration rapide de l'homéostasie du glucose. La contribution relative de l'exclusion des nutriments de l'intestin proximal, le passage rapide de ces nutriments dans l'intestin distal, et le rôle des hormones intestinales restaient à déterminer. Ces résultats sur l'amélioration, voire la rémission du DT2 après la chirurgie, ont été largement reproduits dans le monde. Au cours des deux décennies qui ont suivi, le rôle glucorégulateur du tractus gastro-intestinal a été formellement établi. Cependant, les mécanismes physiologiques et moléculaires qui sous-tendent les effets glycémiques bénéfiques de la chirurgie bariatrique restent incomplètement compris. Outre les mécanismes proposés par Pories, les modifications du métabolisme du glucose, de la sécrétion d'incrétines voire d'anti incrétines, des voies de détection gastro-intestinale des nutriments, du métabolisme des acides biliaires et le microbiome intestinal semblent être également impliqués. Ces changements agissent par des voies périphériques et / ou centrales et entraînent une diminution de la production hépatique de glucose, une augmentation de l'absorption tissulaire du glucose, une meilleure sensibilité à l'insuline et l'amélioration de la fonction des cellules β . Une myriade de facteurs, plutôt qu'un seul mécanisme global semblent être

impliqués dans l'amélioration post-opératoire de la glycémie, les facteurs impliqués variant en fonction du type d'intervention chirurgicale. Ainsi, les différentes procédures chirurgicales bariatriques nous fournissent des outils expérimentaux qui nous permettent de mieux comprendre la physiologie du tractus gastro-intestinal. Embrasser cette approche par l'étude des modifications anatomiques, physiologiques et moléculaires permettra d'améliorer notre compréhension de la régulation métabolique glycémique et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans la prise en charge médicale du DT2.

Dans la première partie de ce manuscrit figure une introduction bibliographique qui décrit tout d'abord les mécanismes impliqués dans l'homéostasie du glucose à jeun et plus particulièrement en postprandial. Ensuite sont présentées les données sur l'épidémiologie, la physiopathologie et le traitement médical du diabète de type 2. Enfin sont présentés les effets de la chirurgie bariatrique et du RYGB, sur l'amélioration de l'homéostasie du glucose. Dans la deuxième partie est présenté l'article publié pendant mon doctorat, qui propose un mécanisme physiologique rendant compte des améliorations métaboliques induites par le RYGB. Cette étude porte notamment sur le rôle clé du sodium contenu dans la bile sur l'absorption intestinale des sucres. Enfin, dans une troisième partie, une discussion générale analyse les résultats de cet article en rapport avec d'autres données publiées et ouvre d'importantes perspectives cliniques.

I. Métabolisme du glucose

Le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans des conditions physiologiques du fait de sa disponibilité immédiate. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. Pour cela, il existe tout un ensemble de mécanismes capables de contribuer à cet équilibre. Cet ensemble porte le nom d'homéostasie glucidique. Ainsi, il existe des mécanismes permettant d'oxyder le glucose et fournir l'énergie nécessaire aux réactions métaboliques. Dans les périodes postprandiales, d'autres processus biochimiques permettent le stockage du glucose sous diverses formes en vue de son utilisation ultérieure. Enfin, dans le cas d'un jeûne, lorsque le glucose circulant tend à diminuer, l'ensemble des stocks auparavant créés vont être mobilisés et utilisés. Si ce jeûne se poursuit, l'organisme est alors capable de mettre en jeu des mécanismes permettant d'utiliser d'autres substrats afin de produire *de novo* du glucose (Duparc, 2012).

1. Métabolisme du glucose au cours du jeûne

À jeun, l'équilibre glycémique est assuré par la production endogène de glucose. Les trois principaux tissus glucoformateurs sont le foie, le rein et l'intestin. La production endogène de glucose provient de deux voies métaboliques : la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La glycogénolyse se définit par la production de glucose à partir du glycogène (**Figure 1**). Cette voie est activée par le glucagon (hormone hyperglycémiant) et par d'autres hormones comme l'adrénaline. Elle est inhibée par l'insuline (hormone hypoglycémiant) ainsi que par l'augmentation de la concentration de glucose intracellulaire (Stalmans et al., 1987).

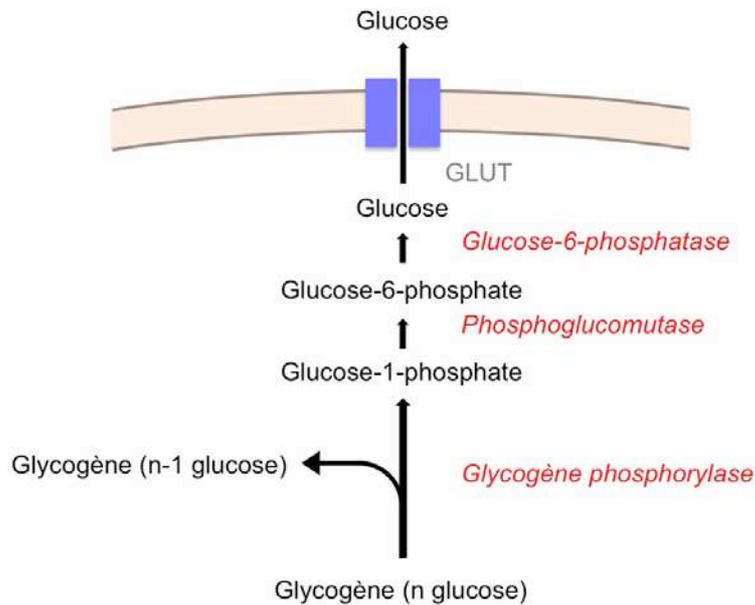


Figure 1. Voie de la glycogénolyse

La néoglucogénèse se caractérise par la production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques (**Figure 2**). Celle-ci se met en place lorsque les réserves en glycogène ne sont plus suffisantes. Ces précurseurs sont le lactate, le pyruvate, le glycérol et les acides aminés, principalement la glutamine et l'alanine. Le foie est un organe métabolique majeur dans l'homéostasie du glucose. Il assure près de 85 % de la production endogène de glucose permettant ainsi d'éviter les hypoglycémies interprandiales (Mittelman et al., 1997). La production endogène de glucose par le rein pourrait atteindre 45 % chez le rat (Mithieux et al., 2006b) et 20 % chez l'Homme (Ekberg et al., 1999). La production de glucose par l'intestin est faible, inférieure à 10% mais monte à 20%, voire 35% lors du jeûne prolongé chez le rat (Croset et al., 2001; Mithieux et al., 2004; Mithieux et al., 2006a).

La glycogénolyse hépatique est déclenchée lorsque l'organisme a besoin de produire du glucose à court terme. Lorsque les réserves de glycogène hépatique s'épuisent après environ 24 h de jeûne chez l'Homme et 12 h chez la souris, la néoglucogenèse intervient (Nilsson, 1973). Si le jeûne perdure, le foie diminue sa production et est relayé par les reins et l'intestin grêle (Mithieux et al., 2006a).

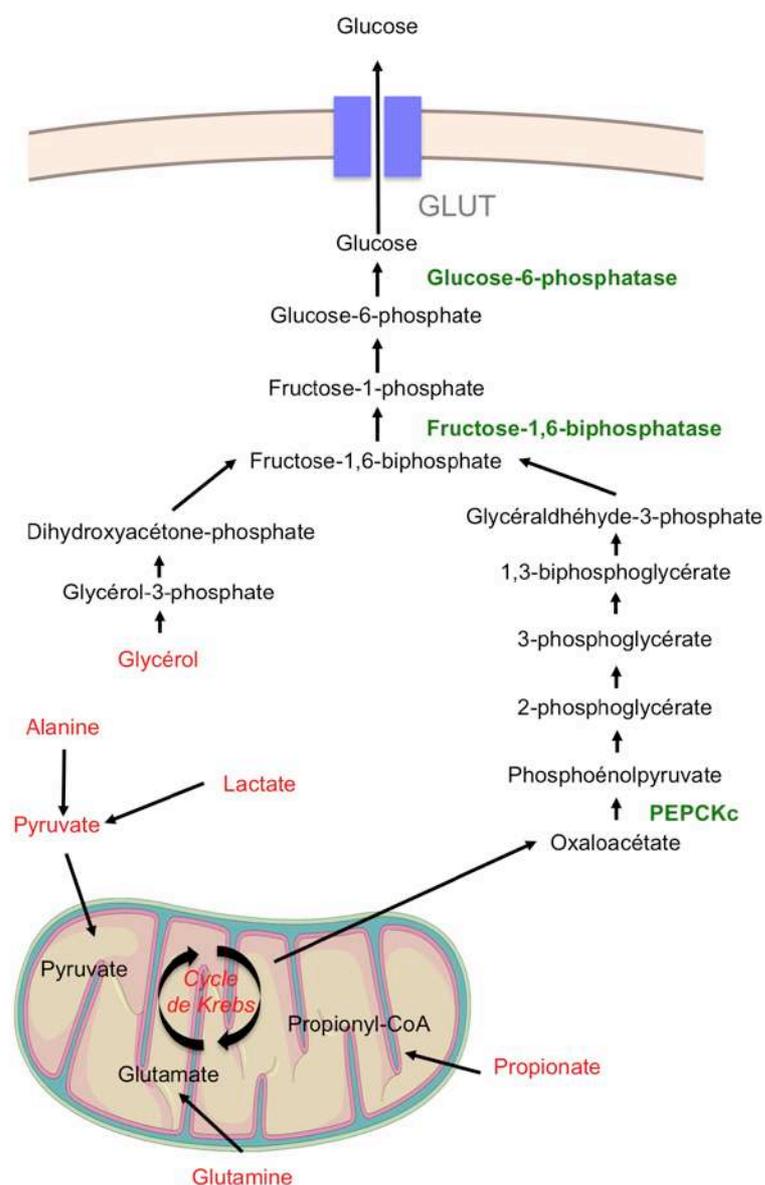


Figure 2. Voies de la néoglucogenèse. Les substrats néoglucogéniques sont indiqués en rouge, les enzymes spécifiques de la voie en vert.

2. Métabolisme prandial du glucose

Au cours du repas, l'absorption intestinale de glucose provoque une augmentation massive de la concentration de glucose exogène dans la circulation sanguine. Afin de réguler la glycémie, la production endogène de glucose est inhibée, alors que l'utilisation du glucose par les tissus métaboliques est accélérée. Ce phénomène repose principalement sur l'action de l'insuline sur les organes glucoformateurs et sur les tissus utilisateurs comme le muscle strié, le foie et le tissu adipeux

2.1. Digestion des glucides

Les glucides ou carbohydrates sont définis comme une classe de composés organiques qui contiennent un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone) et au moins deux groupes hydroxyle (-OH). Les glucides sont divisés en trois catégories selon leur degré de polymérisation : les monosaccharides (glucose, fructose, galactose), les disaccharides (saccharose, maltose, lactose), les oligosaccharides (constitués de 3 à 9 saccharides) et les polysaccharides (plus de 10 saccharides) comme l'amidon.

La dégradation de l'amidon commence dans la bouche dès la mastication sous l'influence de l' α -amylase salivaire (Drozdowski and Thomson, 2006). La digestion se poursuit ensuite dans l'estomac. Puis, dans la lumière de l'intestin, la digestion de l'amidon est essentiellement assurée par l' α -amylase pancréatique, enzyme majeure du suc pancréatique. Celle-ci qui clive l'amidon pour donner des oligosaccharides et des disaccharides. Dans la lumière duodénale, l'activité de cette enzyme est si forte que l'amidon est majoritairement transformé dès les premières anses jéjunales. Les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes se poursuivent ainsi très tôt la digestion des glucides.

Les disaccharides et les oligosaccharides issus de l'alimentation et/ou de la dégradation de l'amidon sont ensuite hydrolysés au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Cette bordure présente de nombreuses enzymes appelées oligosaccharidases et disaccharidases : (i) les α -glucosidases hydrolysent le saccharose, la maltose et les oligosaccharides provenant de l'action de l' α -amylase sur l'amidon, (ii) la lactase hydrolyse le lactose en galactose et en glucose (Drozdowski and Thomson, 2006). Après l'action de ces enzymes, les glucides sont clivés en leurs trois monosaccharides constitutifs : le glucose (80 %), le galactose et le fructose qui pourront ensuite être absorbés par l'intestin.

Certains glucides ne sont pas complètement digérés dans l'intestin grêle comme les ceux des fibres alimentaires et les amidons résistants. Dans ce cas, les glucides qui atteignent le colon vont subir une fermentation bactérienne (Gibson and Roberfroid, 1995). Celle-ci débute par l'hydrolyse des polysaccharides en hexoses et pentoses par des enzymes bactériennes situées dans la lumière du colon. Puis, leur fermentation a lieu dans la cellule bactérienne et produit des acides gras à chaînes courtes (acide acétique, propionique, butyrique et lactique) et des gaz (hydrogène, gaz carbonique et méthane) en proportion variable selon la nature de la fibre alimentaire et du microbiote. Les produits de fermentation sont ensuite absorbés par la paroi colique. Ils peuvent être localement utilisés par les bactéries coliques ou excrétés dans les selles.

2.2. Absorption intestinale des glucides

Le glucose, produit majeur de ces digestions, est absorbé par diffusion facilitée et par transport actif. La diffusion dépend de la concentration en glucose et intervient quand la concentration en glucose dans la lumière intestinale est supérieure à celle du plasma tandis que le transport actif met en jeu un processus de cotransport avec le sodium (Lehmann and Hornby, 2016). Les transporteurs membranaires du glucose appartiennent à deux familles distinctes : les transporteurs réalisant un symport Na^+ / Glucose (SGLT) et les transporteurs réalisant un transport facilité du glucose (GLUT)

2.2.1. Les cotransporteurs actif sodium / glucose

La famille des cotransporteurs actifs sodium / glucose (SGLT) comprend 6 isoformes SGLT 1-6 dont l'expression varie en fonction des tissus (**table 1**) (Wright et al., 2011). Les principaux SGLT sont SGLT1, qui permet l'absorption du glucose par l'intestin et, SGLT2 qui participe à la réabsorption du glucose filtré dans les urines. SGLT1 possède une haute affinité mais une faible capacité pour le transport du glucose tandis que SGLT2 possède une faible affinité mais une forte capacité pour le transport du glucose.

Table 1. Caractéristiques des principaux co transporteurs sodium / glucose

	Substrat	Affinité pour le glucose (KmM)	Distribution
SGLT1	Glucose, galactose	0.4	Intestin, trachée, rein, coeur, cerveau, testicules, prostate
SGLT2	Glucose	2	Rein, cerveau, foie, thyroïde, muscle, coeur

SGLT4	Glucose, mannose	2	Intestin, rein, foie, cerveau, poumon, trachée, utérus, pancréas
SGLT5	Glucose	ND	cortex rénal
SGLT6	Myo-inositol, glucose	35	Cerveau, rein, intestin
SMIT1	Myo-inositol, glucose	>30	Cerveau, coeur, rein, poumon

Le mécanisme du cotransport sodium / glucose (galactose) a été décrit pour la première fois par Crane, en 1960 (**Figure 3**) (Crane, 1977). Dans ce modèle, le sodium facilite la captation du glucose en se liant avec ce dernier au transporteur. Afin d'assurer une concentration intracellulaire de sodium faible, l'ion Na^+ est ensuite chassé à l'extérieur de la cellule au niveau de la membrane baso-latérale par la pompe ATPase Na^+ / K^+ . Ce processus actif utilise l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate). Le gradient électrochimique ainsi généré par le sodium, fournit l'énergie permettant l'entrée du glucose dans la cellule (Wright et al., 2011).

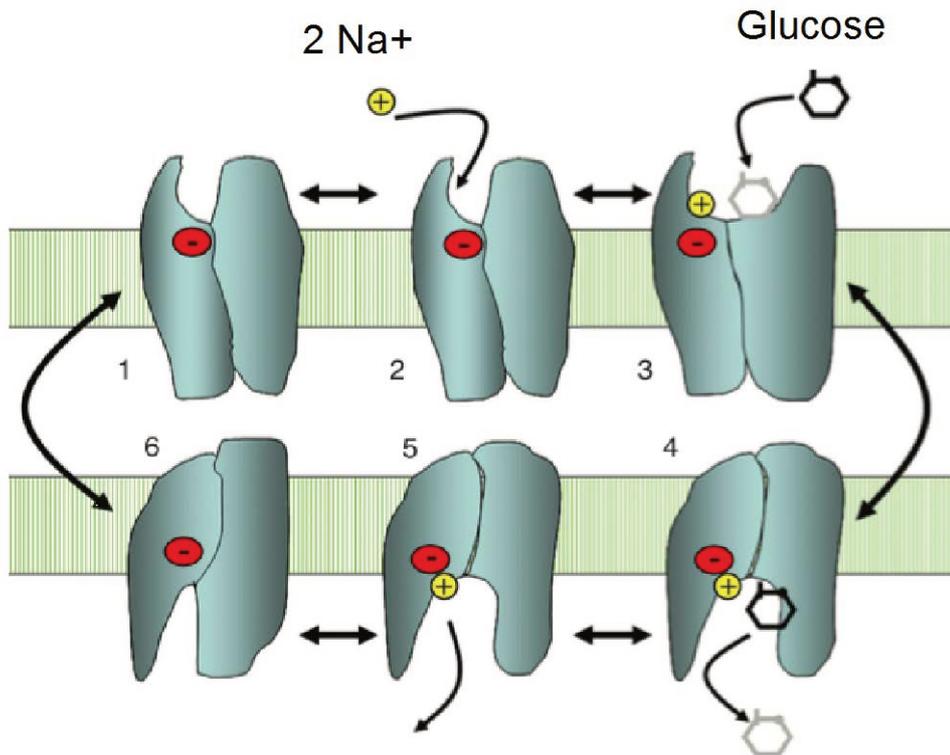


Figure 3. Modèle du cotransporteur sodium / glucose selon (Wright et al., 2011).

2.2.2. Les transporteurs du glucose par diffusion facilitée

À ce jour, 14 isoformes ont été décrits (GLUT1 à GLUT14) (Thorens and Mueckler, 2010). Ces transporteurs diffèrent par leur distribution cellulaire, leurs caractéristiques cinétiques et leur spécificité relative aux hexoses transportés. Les principales isoformes pour la régulation de l'homéostasie du glucose sont GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 et GLUT5 dont les caractéristiques sont décrites dans la **table 2**.

Table 2. Caractéristiques des principaux transporteurs du glucose par diffusion facilitée

Substrat	Distribution
----------	--------------

GLUT1	Glucose	Hématies, cellules endothéliales, cellules nerveuses, placenta, tissu adipeux
GLUT2	Glucose, Fructose Galactose	Intestin, pancréas, foie, rein
GLUT3	Glucose	Cerveau, muscle foetal
GLUT4	Glucose	Foie, tissu adipeux, muscle
GLUT5	Fructose	Membrane luminale de l'entérocyte, muscles, tissu adipeux

2.2.3. Mécanismes de l'absorption intestinale du glucose

Au cours d'un repas, les concentrations en glucose dans la lumière intestinale sont très élevées. SGLT1 va ainsi permettre l'entrée du glucose (et du galactose) dans l'entérocyte, grâce au gradient électrochimique généré par le sodium fournissant l'énergie nécessaire (**figure 4**) (Wright et al., 2011). Cependant, des concentrations intra luminales élevées de glucose (30-50mM) entraînent une saturation de ce transporteur (Debnam and Levin, 1975). Au-delà de ces concentrations, le glucose est alors absorbé par le transporteur GLUT2 (Kellett and Brot-Laroche, 2005). La localisation apicale de GLUT2 est en partie contrôlée par l'activation d'une protéine-kinase C, elle-même dépendante de SGLT1 (Helliwell et al., 2000). GLUT2 possède une grande capacité de transport, mais une affinité modérée pour le glucose (de

l'ordre de 15 à 20 mmol/L et permet ainsi une absorption passive importante de glucose à des concentrations intra luminales élevées (Kellett, 2001).

Dans l'entérocyte, le glucose ainsi absorbé traverse ensuite la membrane basolatérale pour passer dans la circulation sanguine soit directement par diffusion facilitée grâce à GLUT2 (Ferraris and Diamond, 1997), soit à l'intérieur de vésicules du réticulum endoplasmique (Santer et al., 2003; Stumpel et al., 2001) (**figure 4**).

GLUT5 est un second transporteur d'hexoses localisé au pôle apical des entérocytes (**figure 4**) (Nomura et al., 2015). Ce transporteur est spécifique du fructose et permet le passage intra cellulaire par diffusion facilitée. Le fructose est ensuite transporté dans la circulation sanguine par un processus de diffusion facilitée mettant en jeu GLUT2 à son pôle baso-latéral, transporteur du glucose, du fructose et du galactose.

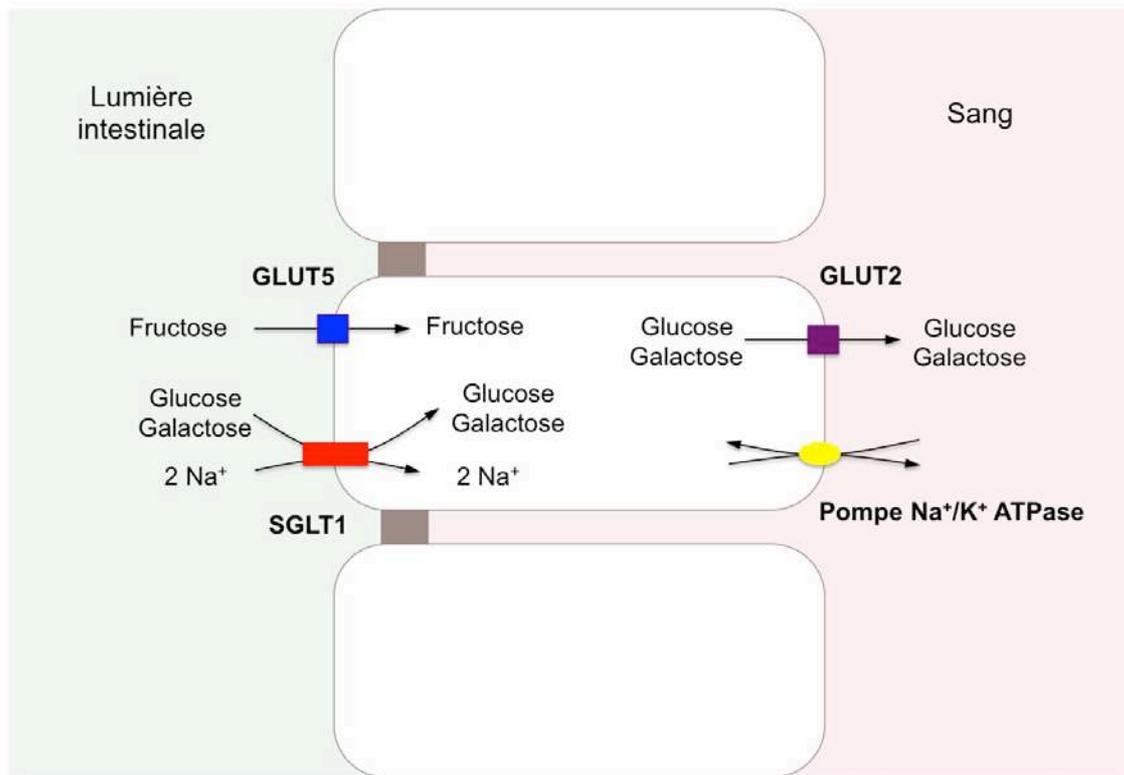


Figure 4. Absorption des sucres par les enterocytes

3. Métabolisme postprandial du glucose

Après son absorption par l'intestin, le glucose est ensuite déversé dans la veine porte. Environ 30 % du glucose est capté par le foie lors du premier passage hépatique (Ferrannini et al., 1985). Le reste du glucose atteint ensuite la circulation sanguine systémique pour être capté par les tissus périphériques. On peut distinguer 2 types de tissus périphériques définis selon leur dépendance à l'insuline. Les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ont une consommation régulière et continue de glucose. Celui-ci constitue une source d'énergie quasi exclusive. Les tissus insulino-dépendants pour le glucose (foie, muscles striés et le tissu adipeux) sont stimulés par l'insuline induisant l'augmentation de l'utilisation du glucose en augmentant son absorption par diffusion facilitée puis sa dégradation (la glycolyse) ou son stockage sous forme de glycogène (glyconéogenèse).

3.1. Catabolisme du glucose

Le glucose dans la circulation sanguine va être capté par les tissus métaboliques. L'absorption du glucose met en jeu les transporteurs du glucose par diffusion facilitée qui sont spécifiques du type tissulaire. Ainsi, GLUT2 va permettre le captage du glucose par le foie, et GLUT4 va lui permettre le captage du glucose par le muscle et le tissu adipeux. Une fois dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par des hexokinases. Ces enzymes peuvent phosphoryler tous les hexoses, mais le glucose reste le substrat principal. Cela permet de dégrader ces hexoses dans tous les tissus où l'hexokinase est présente en les convertissant en fructose-6-phosphate par épimérisation ou isomérisation (comme pour le galactose). Ces enzymes se présentent sous différentes isoformes et sont spécifiques du type

cellulaire. Les hexokinase I, II, III possèdent une affinité élevée pour le glucose (constante de Michaelis (K_m) inférieure à 0,1 mmol/L). Elles sont toutes les trois fortement inhibées par le produit de leur sécrétion, c'est-à-dire le glucose-6-phosphate. Les hépatocytes ainsi que les cellules β pancréatiques expriment l'isoforme IV de l'hexokinase appelée la glucokinase (lynedjian, 2009). Celle-ci est différente des précédentes aussi bien du point de vue de sa cinétique et que de sa fonction. La glucokinase possède une affinité faible pour le glucose (K_m inférieure à 10 mmol/L). Elle présente une régulation coopérative avec le glucose et n'est pas inhibée allostériquement par le glucose-6-phosphate. Dans le foie, elle agit en ajustant la glycogénogenèse pour amorcer cette voie métabolique que lorsque la concentration de glucose est suffisante pour nécessiter son stockage. Ainsi, la glucokinase est considérée comme un récepteur au glucose (« *glucose sensor* ») (Matschinsky, 1990) et son expression au niveau transcriptionnel est positivement régulée par l'insuline aussi bien dans le foie (Gregori et al., 2006) que dans les cellules β pancréatiques (Matschinsky, 2002).

Le glucose-6-phosphate nouvellement formé est au carrefour des différentes voies métaboliques qui seront évoquées par la suite puisqu'il s'agit du substrat de départ ou d'arrivée de chacune de ces voies. La voie de la glycolyse se déroule dans le cytoplasme de la cellule aboutissant notamment à la formation de 2 molécules de pyruvate et 2 molécules d'ATP (adénosine triphosphate). Le pyruvate rentre dans le cycle de Krebs qui se déroule dans la mitochondrie, pour générer 11 autres molécules d'ATP fournissant ainsi l'énergie nécessaire au bon fonctionnement cellulaire (**Figure 5**) (Duparc, 2012).

Le glucose est le principal substrat énergétique des organes permettant d'assurer leur survie et leurs fonctions. Toutefois, ceux-ci peuvent être de plus ou moins gros consommateurs et/ou être plus ou moins dépendants de ce substrat énergétique (Duparc, 2012). Ainsi, les muscles sont d'importants consommateurs de glucose, notamment lors de la pratique d'une activité physique. Ces derniers ont également la capacité d'utiliser d'autres substrats énergétiques comme les lipides afin de continuer de fonctionner. En revanche, le cerveau, autre important consommateur de glucose, est un organe dont la survie et le bon fonctionnement sont presque strictement dépendants d'un apport suffisant et continu en glucose puisque ses stocks de glycogène sont fortement limités. Les corps cétoniques, dérivés des acides gras, sont les seuls substrats alternatifs que peut utiliser le cerveau en cas de pénurie de glucose, mais ceux-ci n'apparaissent que lors d'un jeûne prolongé. D'autres organes tels que le foie et le tissu adipeux sont également d'importants consommateurs de glucose dans des situations bien précises comme après une prise alimentaire pour générer des réserves mobilisables lorsque la glycémie commencera à diminuer (Duparc, 2012).

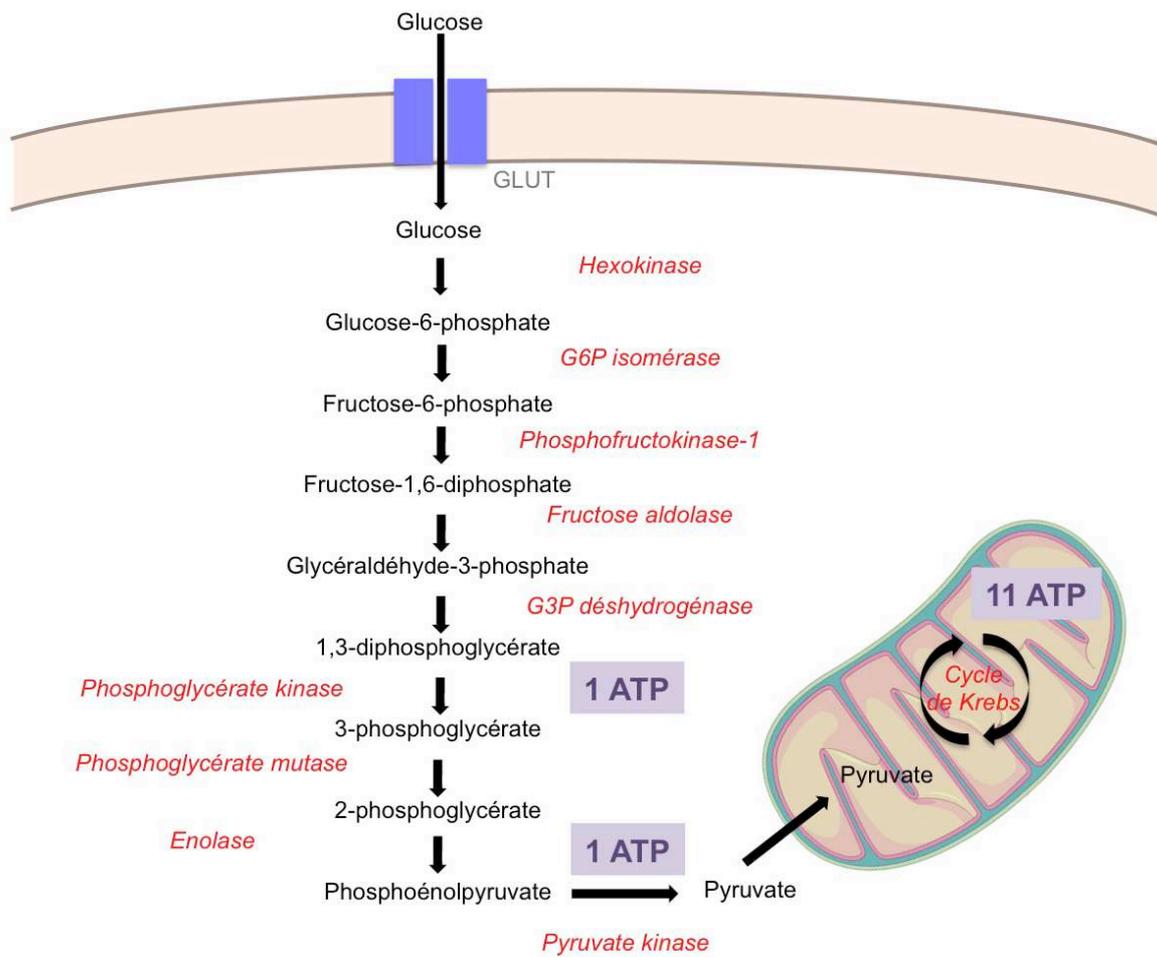


Figure 5. Voie de la glycolyse. Le glucose entre dans la cellule par diffusion facilitée grâce un transporteur de la famille des GLUTs et est directement transformé en glucose-6-phosphate. Cette molécule va ensuite subir plusieurs transformations menant à la production de pyruvate. Ce dernier servira alors de substrat énergétique via son oxydation dans le cycle de Krebs.

3.2. Mécanismes de stockage du glucose

3.2.1. Voies métaboliques impliquées dans le stockage du glucose

Le glucose ingéré au cours d'un repas, lorsqu'il n'est pas dégradé, n'est pas éliminé par l'organisme. Il est alors mis en réserve sous 2 formes possibles : le glycogène ou les lipides. Les principaux organes capables de réaliser un stockage du glucose sous forme de molécules de glycogène sont le foie et les muscles (Adeva-Andany et al., 2016). Cette voie métabolique est appelée glycogénogénèse (**figure 6**).

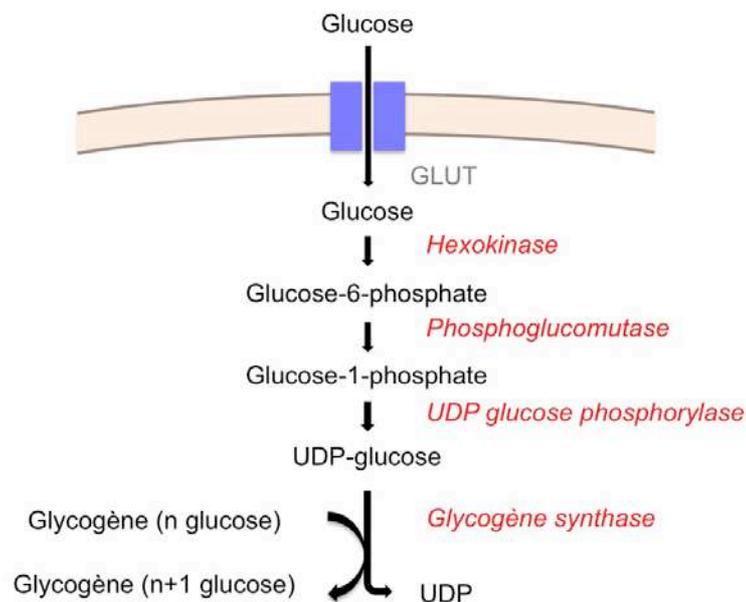


Figure 6. Voie de la glycogénogénèse. Au sein du muscle ou du foie, le glucose entre dans la cellule par diffusion facilitée grâce à un transporteur de la famille des GLUTs et est directement transformé en glucose-6-phosphate. La phosphoglucomutase permet alors l'isomérisation de cette molécule en glucose-1-phosphate, qui sera alors greffé sur un squelette UDP qui permettra le transfert sur une molécule de glycogène en cours de formation par la glycogène synthase.

Cependant, la capacité de stockage énergétique sous forme de glycogène étant limitée, une autre forme de réserve existe sous la forme de lipides. Cette voie métabolique se nomme la lipogénèse. Le stockage de glucose sous cette forme se déroule dans le tissu adipeux principalement, puis dans le foie (**Figure 7**) (Aarsland et al., 1997).

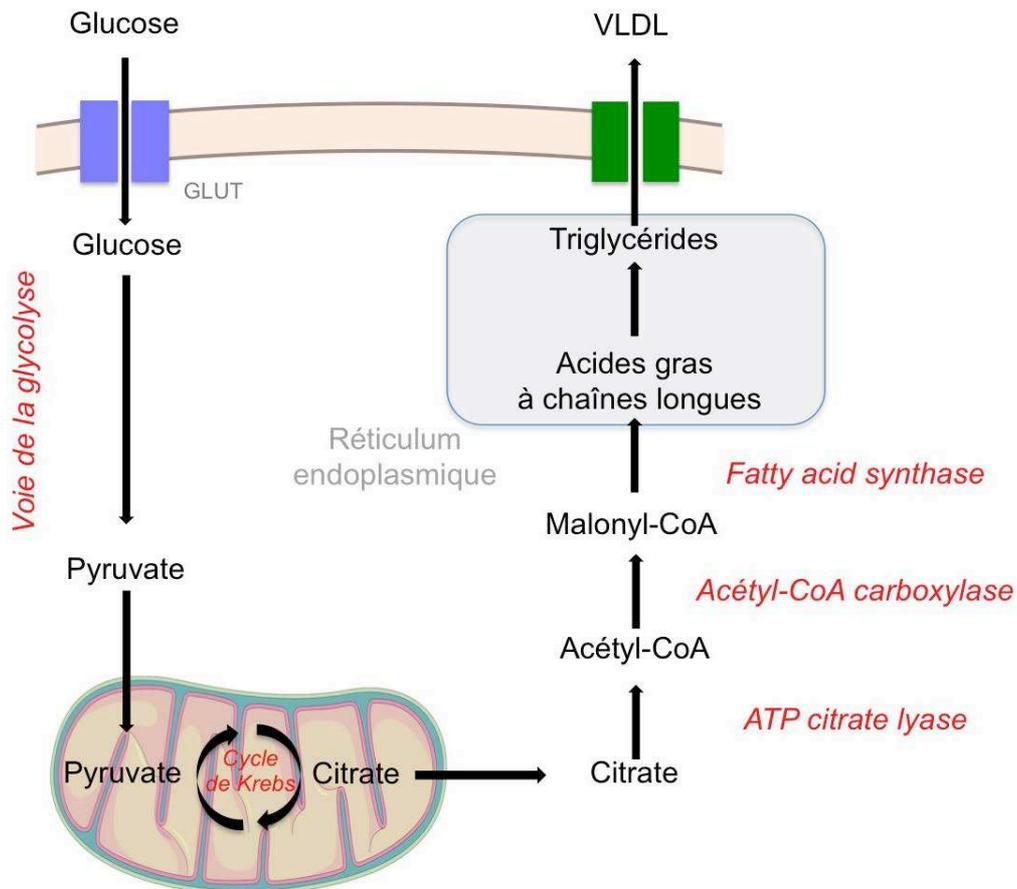


Figure 7. Voie de la lipogénèse. Le pyruvate issu de la glycolyse est acheminé au sein de la mitochondrie. Son oxydation par le cycle de Krebs va générer du citrate, qui sera ramené dans le cytosol. Il subit ensuite diverses modifications qui vont aboutir à la synthèse de palmitate. Ce dernier sera alors envoyé au niveau du réticulum endoplasmique où il pourra être transformé en divers acides gras qui seront par la suite greffés sur un squelette de glycérol, permettant ainsi la synthèse de triglycérides.

3.2.2. Tissus métaboliques impliqués dans le stockage du glucose

Dans Le foie

En postprandial, le foie diminue la concentration sanguine de glucose en augmentant l'absorption du glucose directement dans la veine porte, et en diminuant la production endogène de glucose (Moore et al., 2012). On estime que 30% du glucose ingéré est capté par le foie (Cherrington, 1999). L'absorption du glucose par les hépatocytes se fait par diffusion facilitée via le transporteur GLUT2, grâce à la différence de concentration de glucose de part et d'autre de l'hépatocyte (Thorens, 1996). Dans la cellule, le glucose est ensuite phosphorylé en glucose-6-phosphate, puis utilisé soit pour la synthèse de glycogène, soit pour la voie des pentoses phosphates, soit vers la glycolyse (Nordlie et al., 1999). L'inhibition de la production endogène de glucose se caractérise par l'inhibition des 2 voies de biosynthèse de glucose : la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La régulation de la néoglucogenèse se fait essentiellement grâce à l'action d'hormones activatrices (glucagon, adrénaline) ou inhibitrices (insuline) qui agissent sur les enzymes clés de néoglucogenèse (pyruvate-carboxylase, phosphoenolpyruvate carbokinase, fructose-1,6-biphosphatase) et sur la disponibilité des substrats néoglucogéniques (Nordlie et al., 1999).

Dans le muscle squelettique

Le muscle squelettique contribue à environ 30% de la mise en réserve du glucose ingéré (Cherrington, 1999). L'absorption du glucose par les cellules musculaires se fait par diffusion facilitée via le transporteur GLUT4. Une fois dans la cellule, le glucose devient alors une source d'énergie immédiate. Chez les sujets sains, on estime que 50% du glucose est oxydé par la voie de la glycolyse, 35% sont stockés sous forme

de glycogène, et 15% servent à la production de lactate (Kelley et al., 1988). La synthèse de glycogène augmente la quantité de glucose absorbé, mais est aussi régulée par des enzymes impliquées comme la glycogène synthetase (Moeri et al., 1988).

Dans le tissu adipeux

Le tissu adipeux est également capable de créer des réserves énergétiques, en partie par la transformation du glucose en lipides. On distingue en réalité deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux brun et le tissu adipeux blanc. Le tissu adipeux blanc est le plus abondant dans l'organisme et constitue le premier organe de stockage des lipides (Aarsland et al., 1997). De plus, le tissu adipeux blanc est un organe endocrine à part entier, du fait de son importante activité sécrétoire (Ailhaud, 2000). En effet, il produit des hormones appelées adipokines, capables d'agir par voie endocrine sur le métabolisme du glucose. Le tissu adipeux brun a pour principal rôle de participer à la régulation de la température corporelle par le phénomène de thermogenèse (Klingenspor, 2003). Son implication dans la régulation de l'homéostasie énergétique a longtemps été considérée comme peu importante, mais de récentes études ont mis en évidence sa capacité à modifier la dépense énergétique de l'organisme en réponse à divers stimuli tels qu'une diminution de la température corporelle ou la présence d'insuline (Ouellet et al., 2012). En effet, contrairement aux adipocytes blancs, qui renferment une grande vacuole, les adipocytes bruns contiennent plusieurs petites vacuoles de lipides, avec un noyau qui reste central (au lieu d'être repoussé sur le bord comme dans les adipocytes blancs). Par ailleurs, les adipocytes bruns contiennent un grand nombre de mitochondries, dans lesquelles l'oxydation des lipides, produit de la chaleur, au lieu de fabriquer de l'ATP : c'est la thermogenèse dite

de non-frisson (Guerre-Millo, 2004). Ce phénomène est rendu possible par une protéine présente dans la mitochondrie : la thermogénine (UCP-1 pour UnCoupling Protein) (Nedergaard et al., 2001).

3.3. Régulation du stockage du glucose par l'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans en réponse à l'élévation de la glycémie. Il s'agit de la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme lui conférant ainsi un rôle central dans le maintien de l'équilibre glycémique (Saltiel and Kahn, 2001).

3.3.1. Synthèse de l'insuline dans la cellule β pancréatique

L'insuline est une protéine globulaire constituée de 2 chaînes polypeptidiques reliées entre elles par 3 ponts disulfures. La première chaîne, α , comporte 21 acides aminés et la seconde, β , en comporte 30. Le gène de l'insuline code pour une seule chaîne peptidique, nommée préproinsuline, présentant un peptide signal de 24 acides aminés dans sa partie N-terminale et un peptide C au centre de la séquence. La séquence signal sera clivée lors de la translocation du peptide dans le réticulum endoplasmique, et les ponts disulfures seront mis en place, ce qui donnera alors la proinsuline. Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la proinsuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. C'est dans cet organite que s'amorce la conversion de la proinsuline en insuline. La conversion complète, qui se produit, se poursuit dans les vésicules issues du trans-Golgi, revêtues de clathrine. La maturation est catalysée par deux endopeptidases (les prohormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H. L'action conjuguée de ces enzymes permet le clivage du peptide C en libérant deux dipeptides et, finalement l'insuline bicaténaire. Ces vésicules

subissent une acidification de leur contenu (résultant de l'excision et de la perte d'acides aminés basiques pendant la conversion protéolytique), et la pro-insuline est clivée en insuline et peptide C. Simultanément, les vésicules perdent leur revêtement de clathrine et deviennent des vésicules matures lisses. L'insuline, qui a une faible solubilité, coprécipite avec des ions zinc pour former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. La précipitation est également facilitée par le faible pH intra vésiculaire. L'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire. La demi-vie des vésicules est de quelques heures à quelques jours. Dans des conditions physiologiques, plus de 95 % de l'hormone est sécrétée sous forme d'insuline (on parle de sécrétion « réglée ») et 5 % sous forme de proinsuline (sécrétion « constitutive ») (Magnan and Ktorza, 2005).

3.3.2. Régulation de la sécrétion d'insuline

3.3.2.1. Les activateurs de la sécrétion d'insuline

Le **glucose** est le sécrétagogue nutritif le plus important de la libération de l'insuline. La stimulation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose nécessite l'absorption intracellulaire dans la cellule β (Fu et al., 2013). GLUT1 et GLUT3 sont les transporteurs de glucose prédominants dans les cellules β humaines. En revanche, GLUT2 est le transporteur de glucose prédominant dans les cellules β des rongeurs (De Vos et al., 1995). Dans le cytoplasme de la cellule, le glucose est alors rapidement phosphorylé par la glucokinase et rentre dans la voie de sa glycolyse pour former de l'ATP. L'augmentation de la concentration d'ATP provoque la fermeture des canaux potassiques transmembranaires ATP-dépendants, et la dépolarisation de la membrane plasmique (Fu et al., 2013). Cette dépolarisation entraîne l'ouverture des

canaux calciques voltage-dépendants. L'influx massif de Ca^{2+} extracellulaire dans les cellules active les processus d'exocytose et entraîne le recrutement des granules de sécrétion contenant l'insuline vers la membrane plasmatique aboutissant à la libération de l'insuline directement dans la veine porte. (**Figure 8**) (Henquin et al., 2009). La sécrétion d'insuline en réponse au glucose repose sur un modèle biphasique caractéristique qui consiste en une première phase dite « précoce », débute 1 minute après l'entrée du glucose dans l'organisme, atteint un pic 3 à 5 minutes après et dure environ 10 minutes. La seconde phase débute après 10 minutes et persiste tant que la glycémie reste élevée (Seino et al., 2011).

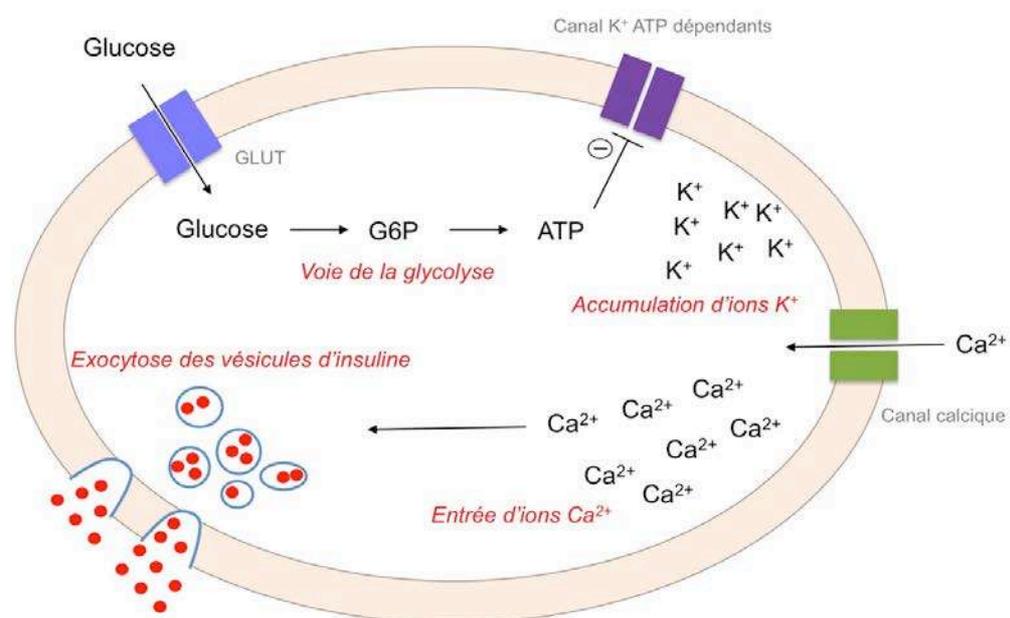


Figure 8. Sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas en réponse au glucose. L'entrée de glucose dans la cellule β entraîne une augmentation du taux d'ATP intracellulaire via la voie de la glycolyse. Cela provoque la fermeture des canaux K⁺ ATP-dépendants et donc l'accumulation d'ions K⁺ dans la cellule. La dépolarisation de la membrane plasmique entraîne l'ouverture de canaux calciques et l'entrée massive d'ions Ca²⁺ dans la cellule. Cette entrée de calcium provoque l'exocytose des vésicules contenant l'insuline.

Les **incrétines** sont des hormones sécrétées par les cellules endocrines de l'intestin en réponse à l'ingestion de nutriments (Nauck and Meier, 2016). Le GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) et le GIP (glucose dependent insulintropic polypeptide) sont les deux principales hormones incrétines sécrétées respectivement par les cellules L et les cellules K du tractus gastro-intestinal (Nauck et al., 1993). Les incretines sont capables d'augmenter la libération de l'insuline pour répondre à la demande accrue d'insuline après un repas. L'augmentation de l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral comparativement à celle obtenue en réponse au glucose administré par voie intraveineuse de manière à obtenir le même profil glycémique est appelée effet incrétine (Nauck et al., 1993). Après sa libération dans la circulation sanguine, le GLP-1 va venir se lier à son récepteur (GLP-1R) présent à la surface de la cellule β . La fixation du GLP-1 sur son récepteur, va activer l'adénylyl cyclase conduisant à la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) (Doyle and Egan, 2007). Les concentrations élevées d'AMPc stimulent alors la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Cet effet insulinothrique dépend de la concentration sanguine de glucose. Ainsi, lorsque la concentration de glucose extracellulaire est inférieure à 4 mmol/L, le GLP-1 est incapable de stimuler la sécrétion d'insuline (Ahren, 2009). Une telle action du GLP-1 dépendante du glucose est très importante dans la prévention des hypoglycémies postprandiales. Par ailleurs, les incrétines modulent la disposition postprandiale en glucose en inhibant la sécrétion du glucagon, en retardant la vidange gastrique et en augmentant la sensibilité périphérique à l'insuline (Drucker, 2003).

Les acides aminés à des concentrations physiologiques sont de mauvais sécrétagogues de l'insuline (Newsholme et al., 2007). Cependant, certaines combinaisons d'acides aminés à des concentrations physiologiques ou supérieures peuvent augmenter la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Sener and Malaisse, 1980). Pendant la période de jeûne, les protéines du muscle squelettique sont catabolisées et les acides aminés sont ensuite métabolisés pour produire de l'énergie. Les acides aminés libres, y compris l'alanine et la glutamine, sont libérés dans le sang et servent de puissants sécrétagogues du glucagon. Il en résulte une élévation de la glycémie, qui déclenche alors la sécrétion d'insuline. Les acides aminés alimentaires peuvent également induire la sécrétion d'insuline via des mécanismes dépendants des incrétines (MacDonald et al., 2002).

Les acides gras libres modulent également la sécrétion d'insuline par les cellules β . (Nolan et al., 2006). Les îlots de Langerhans privés d'acides gras perdent leur capacité à sécréter de l'insuline. Cependant, ce phénomène peut être inversé par l'apport d'acides gras exogènes (Crespin et al., 1969). Les cellules β possèdent un récepteur aux acides gras libres (FFAR-1 free fatty acid receptor 1), grâce auquel les acides gras modulent la fonction des cellules β (Itoh et al., 2003). Le métabolisme intracellulaire des acides gras libres est la source de synthèse des molécules de signal lipidique, telles que l'acyl-Coenzyme A et le diacylglycérol (Prentki et al., 2002). L'acyl-Coenzyme A peut acétyler les protéines essentielles dans la fusion des granules d'insuline, comme la protéine synaptosomale 25 (SNAP-25 Synaptosomal-associated protein 25) et la synaptogamine (Gonzalo and Linder, 1998). Le diacylglycérol active la protéine kinase C, qui est impliquée dans la sécrétion d'insuline (Prentki and Matschinsky, 1987). Il se lie également à la protéine d'amorçage des

vésicules synaptiques Munc-13 (mammalian uncoordinated 13) pour favoriser la sécrétion d'insuline (Rhee et al., 2002).

Les îlots de Langerhans sont richement innervés, principalement par des fibres d'origine sympathique (nerf splanchnique) et parasympathique (nerf vague) dont les centres nerveux de contrôle sont respectivement localisés dans l'hypothalamus ventromédian et latéral (Magnan and Ktorza, 2005). Ces fibres nerveuses jouent également un rôle régulateur important de la sécrétion d'insuline. Le **système nerveux parasympathique** est activé avant la prise alimentaire, ce qui constitue une phase dite « céphalique » de la sécrétion d'insuline (Thorens, 2014). Celle-ci met en jeu les neurones sensoriels oropharyngés, et permet d'anticiper l'élévation de la glycémie postprandiale. Le pic d'insuline ainsi généré, bien que modeste, survient précocement, avant toute augmentation de la concentration de glucose circulant. Différents neurotransmetteurs associés aux fibres parasympathiques interviennent dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β . L'acétylcholine, principal neurotransmetteur du système nerveux parasympathique, amplifie la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Magnan and Ktorza, 2005). L'acétylcholine se fixe sur son récepteur de type muscarinique présent à la surface des cellules β et couplé à une protéine Gq. Son activation stimule l'activité de la phospholipase C, qui conduit à la production de diacylglycérol et de phosphatidyl inositol 3 phosphate. Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) stimule la sécrétion d'insuline en activant l'adénylate cyclase via une protéine Gs, ce qui aboutit à une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc (Ahren, 2000). Le GRP (Gastrin Releasing Peptide) est un neuropeptide parasympathique qui active une protéine Gq et aboutit à l'activation d'une phospholipase C, et la production de diacylglycérol et phosphatidyl inositol-3-phosphate (Ahren, 2000). Le PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating

Polypeptide) joue un rôle majeur dans la régulation postprandiale de la sécrétion d'insuline. Deux récepteurs sont actuellement décrits (PAC-R et VPAC-R) dont l'activation aboutit à la production d'AMPc et finalement à l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. (Ahren, 2000).

3.3.2.2. Les inhibiteurs de la sécrétion d'insuline

Le **glucagon** est un peptide composé de 29 acides aminés, produit par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. Son action est inverse de celle de l'insuline (Cryer, 2014). La sécrétion de glucagon survient au cours d'un jeûne prolongé ou en réponse à une hypoglycémie. Le glucagon agit à travers le récepteur du glucagon, qui est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G (RCPG) exprimé dans le foie, le cerveau, le coeur, le rein, le tractus gastro-intestinal et le tissu adipeux. Le glucagon est sécrété en réponse à l'hypoglycémie, lorsque les concentrations de glucose diminuent en dessous d'un seuil clé, qui diffère légèrement d'une espèce à l'autre (Cryer, 2013). La sécrétion de glucagon augmente également suite aux augmentations des concentrations d'acides aminés et d'acides gras, ainsi qu'en réponse à la stimulation adrénergique et à certains peptides régulateurs (Gromada et al., 2007). Le système nerveux central est un régulateur important de la glycémie et stimule, via des réseaux neuronaux, la sécrétion de glucagon. De multiples régions cérébrales, comme l'hypothalamus et les neurones exprimant le transporteur GLUT2 dans le noyau du tractus solitaire, contribuent à la stimulation de la sécrétion de glucagon pendant l'hypoglycémie (Lamy et al., 2014). A l'inverse, la sécrétion de glucagon est inhibée par l'action de divers produits sécrétoires dérivés des cellules β , comme l'insuline, le zinc et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (Gromada et al., 2007). La sécrétion de glucagon a pour rôle principal de mobiliser les substrats

énergétiques stockés (Campbell and Drucker, 2015). Ainsi, dans le foie le glucagon va stimuler la production de glucose endogène et l'oxydation des lipides et inhiber la synthèse de glycogènes et de lipides. Au niveau du tissu adipeux, le glucagon va activer la lipolyse et augmenter la thermogénèse. Au niveau des reins, le glucagon augmente la filtration glomérulaire et la réabsorption du glucose. Au niveau de l'intestin, le glucagon diminue la motilité intestinale. Enfin, au niveau cérébral, le glucagon augmente la prise alimentaire (Campbell and Drucker, 2015).

La **somatostatine** est impliquée dans la régulation des métabolismes au niveau pancréatique, intestinal et hypothalamique. Elle est sécrétée par les cellules δ des îlots de Langerhans et exerce un contrôle paracrine sur les cellules β et α en induisant ainsi une forte inhibition de la sécrétion d'insuline (Strowski and Blake, 2008). L'effet de la somatostatine repose également par une diminution de la synthèse d'AMPc consécutive à l'inhibition de l'adénylyl cyclase (protéine G_i) (Elliott et al., 2015). Au niveau intestinal, la somatostatine inhibe la sécrétion des hormones peptidiques intestinales (le VIP (Vasoactive intestinal peptide), la gastrine, la cholécystokinine, le GIP et la sécrétine). Elle diminue également les sécrétions exocrines de l'intestin et du pancréas. Elle module le péristaltisme de l'intestin et le flux sanguin intestinal (Van Op den Bosch et al., 2009). Dans le système nerveux central, la somatostatine est sécrétée par les neurones sensoriels rétiniens et auditifs ainsi que par le nerf vague et par le système nerveux sympathique. Cette hormone est impliquée dans la régulation du comportement alimentaire, notamment dans la prise de nourriture (Stengel et al., 2015).

L'hormone de croissance (GH) a des cibles dans diverses cellules, mais une de ses actions les plus connues est de stimuler la production du facteur de croissance

insulinomimétique comme l'IGF1 (insulin-like growth factor-1) et de ses protéines de liaison (Sonksen, 2001). L'IGF1 humaine recombinante diminue les taux sériques d'insuline et de peptide C chez l'Homme (Guler et al., 1989). Des études *ex vivo* utilisant des îlots de rat isolés ont confirmé que l'IGF1 supprime directement la sécrétion d'insuline (Van Schravendijk et al., 1990). Cet effet inhibiteur est éventuellement médié par l'activation de la PDE3B (Phosphodiesterase 3B), qui est responsable de la décomposition de l'AMPc dans les cellules β (Zhang et al., 2007).

La **leptine** est une cytokine sécrétée par les adipocytes, et joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme énergétique en modifiant la prise alimentaire et la dépense énergétique au niveau de l'hypothalamus (Mantzoros et al., 2011). Elle est également connue pour moduler l'action de l'insuline dans les adipocytes et les hépatocytes (Rossetti et al., 1997). Bien que le rôle de la leptine soit controversé, il est généralement admis qu'elle exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline en se fixant à ses récepteurs spécifiques (ObRB) présents au niveau de la membrane plasmique des cellules β (Seufert, 2004). L'effet de la leptine passerait par l'inhibition de l'expression du gène de l'insuline (Seufert et al., 1999) et l'inhibition de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (Cases et al., 2001) et le GLP-1 (Fehmann et al., 1997). À son tour, l'insuline stimule à la fois la synthèse de la leptine et sa sécrétion, établissant ainsi un axe entre le tissu adipeux et la cellule β (Seufert, 2004). La leptine protège également les cellules β pancréatiques de la lipotoxicité dans divers modèles animaux (Lee et al., 2011).

Le **système nerveux sympathique** contribue à l'inhibition de la sécrétion d'insuline au cours du stress. Elle joue un rôle physiologique important au cours, notamment, de l'exercice physique (Magnan and Ktorza, 2005). La noradrénaline est le

neurotransmetteur principal du système nerveux sympathique. Son effet sur la cellule β pancréatique est lié à la présence de deux sous-types de récepteurs des catécholamines à sa surface couplés aux protéines G trimériques (RCPG): $\alpha 2$ et $\beta 2$. L'effet des catécholamines est, de prime abord, complexe puisque l'activation de ces deux voies entraîne des effets opposés (Magnan and Ktorza, 2005). En fait, les récepteurs $\beta 2$ ont une plus grande affinité pour les catécholamines que les récepteurs $\alpha 2$, si bien que, à de très faibles concentrations, les catécholamines stimulent la sécrétion d'insuline. Mais comme la densité de récepteurs $\alpha 2$ présents sur la cellule β est beaucoup plus grande que celle des récepteurs $\beta 2$ quand la concentration de noradrénaline s'élève, l'effet obtenu est une inhibition de la sécrétion d'insuline (Magnan and Ktorza, 2005). Ainsi, dans les conditions physiologiques normales et a fortiori lors d'un stress, l'effet résultant des catécholamines est toujours une atténuation de la sécrétion de l'hormone (Ahren, 2000).

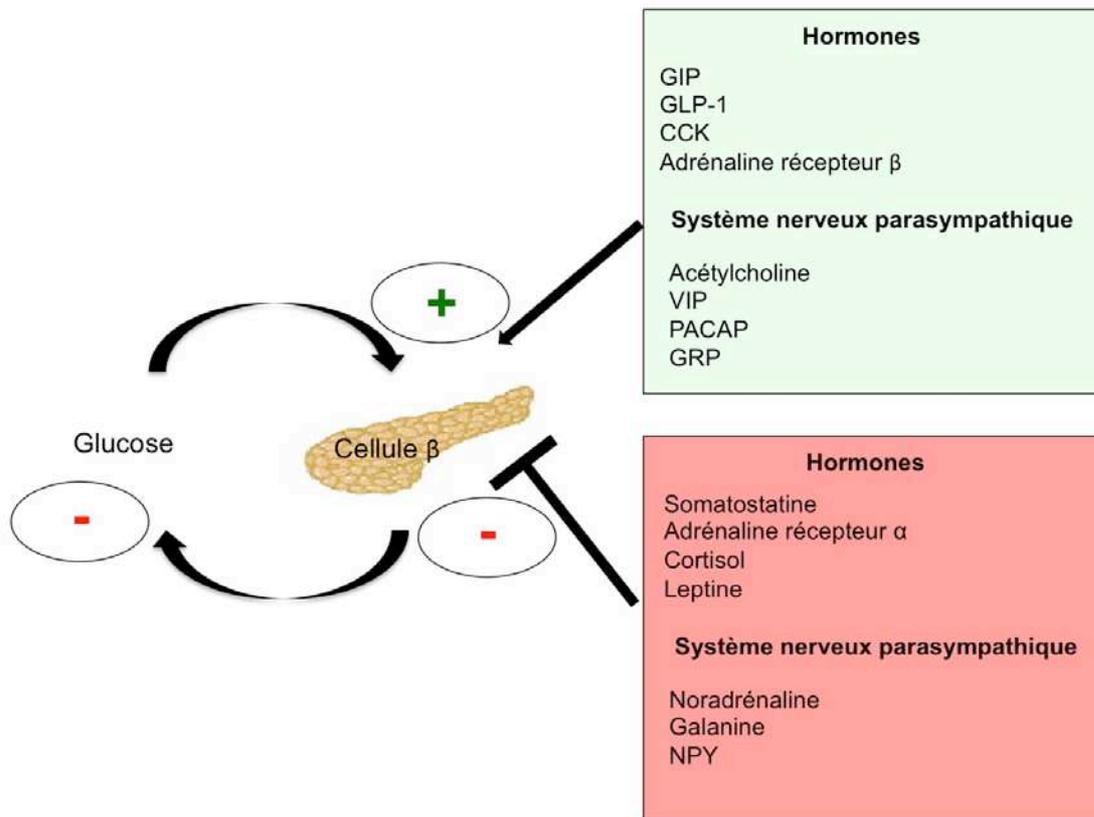


Figure 9. Principaux facteurs hormonaux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline.

PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; GRP : gastrin releasing peptide ; GIP : gastric inhibitory polypeptide ; GLP-1 : glucagon like peptide-1 ; CCK : cholécystokinine ; NPY : neuropeptide Y.

3.3.3. Voie de signalisation de l'insuline

Comme de nombreuses hormones, l'insuline exerce ses actions par la liaison à des récepteurs spécifiques présents à la surface de nombreuses cellules, comme celles du tissu adipeux, du foie et du muscle. Le récepteur de l'insuline est formé de deux unités α extracellulaires sur lesquelles se fixe l'insuline (**figure 10**) (Patti and Kahn, 1998). Ces deux unités α sont reliées par des ponts disulfures entre elles et à deux unités β . Les unités β sont à la fois transmembranaires et intracellulaires. L'activation du récepteur à l'insuline entraîne la phosphorylation de protéines cytoplasmiques intracellulaires porteuses d'un domaine PTB (PhosphoTyrosin Binding) comme la famille des IRS (Insulin receptor substrate). Il existe 4 isoformes (de 1 à 4) de ces protéines, dont les plus largement représentées sont IRS-1 au niveau du muscle et du tissu adipeux, et IRS-2 au niveau du cerveau et des cellules β des îlots de Langerhans (toutefois, en raison de l'absence du récepteur à l'insuline sur les cellules β pancréatiques, le recrutement d'IRS-2 se fera dans ce cas par l'intermédiaire du récepteur à l'IGF1). Ces dernières permettent l'activation de la PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) qui déclenche une cascade d'activation conduisant à la modifications de la localisation des transporteurs du glucose par diffusion facilitée : GLUT4 (dans le muscle, et le tissu adipeux), GLUT2 (dans le foie, le rein, l'intestin et les cellules β) ou GLUT3 (dans les neurones). L'insuline augmente ainsi l'absorption du glucose en excès dans le sang vers ces tissus métaboliques (Lecompte, 2012).

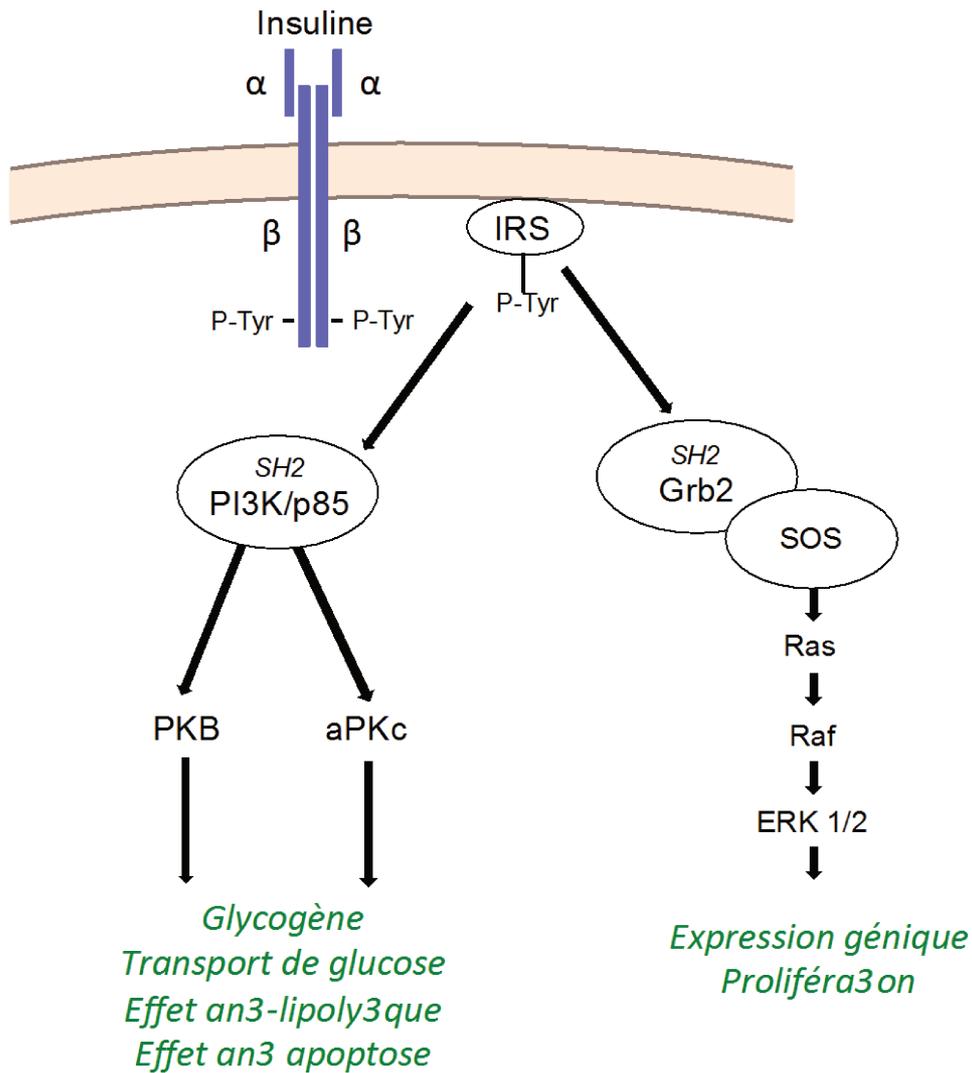


Figure 10. Voie de signalisation de l'insuline. La fixation de l'insuline sur son récepteur va induire la phosphorylation de ce dernier sur des résidus tyrosine permettant alors à la protéine IRS de se fixer et d'être activée. IRS phosphorylée active à son tour la PI3K en se liant sur sa sous-unité p85. Celle-ci active l'augmentation de la translocation de GLUT4 à la membrane et permet ainsi l'augmentation du transport de glucose et de son utilisation. En parallèle, IRS également va activer la voie des MAP kinases qui permettront l'induction de la synthèse protéique et de la prolifération cellulaire.

Au total, l'insuline régule l'homéostasie postprandiale du glucose de trois façons (**Figure 11**). Initialement, l'insuline indique aux cellules des tissus périphériques sensibles à l'insuline, principalement le muscle squelettique, d'augmenter leur absorption de glucose (Aronoff et al., 2004). Deuxièmement, l'insuline agit sur le foie pour favoriser le stockage du glucose via la glycogénèse (Aronoff et al., 2004). Enfin, l'insuline inhibe la sécrétion de glucagon à partir des cellules β pancréatiques, diminuant ainsi la production endogène de glucose par le foie *via* la glycogénolyse et la néoglucogenèse (Saltiel and Kahn, 2001). Toutes ces actions diminuent ainsi la glycémie. D'autres actions de l'insuline comprennent la stimulation de la synthèse des graisses, la promotion du stockage des triglycérides dans les cellules adipeuses, la promotion de la synthèse des protéines dans le foie et les muscles et la prolifération de la croissance cellulaire (Aronoff et al., 2004).

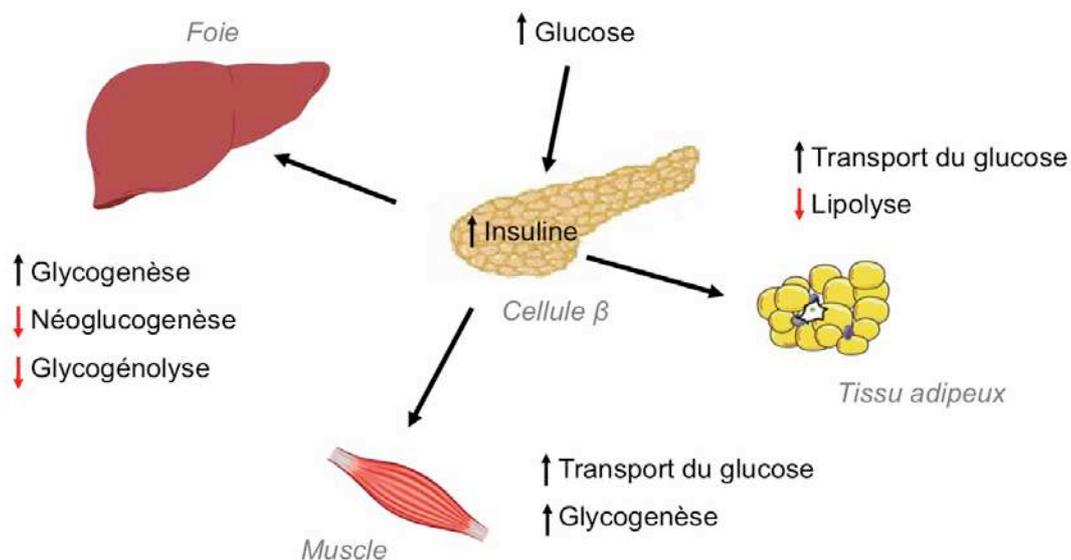


Figure 11. Effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique.

3.4. Rôle du rein dans l'homéostasie du glucose

Bien que le rein ne soit pas un tissu de stockage du glucose, celui-ci exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme « d'épargne » permet ainsi à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte (« fuite ») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/dl. Cela signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dL, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption et en conséquence une glycosurie. La réabsorption du glucose est effectuée par deux co-transporteurs spécifiques sodium-dépendants. Les transporteurs SGLT2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT1 sont des vecteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel (Vallon and Thomson, 2016).

II. Le diabète de type 2

1. Définition

Le diabète de type 2 (DT2) est classiquement lié à un défaut combiné de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète est défini par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (1,26 g/dL), après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ou une glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/L) ou une glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/L), quelle que soit l'heure du prélèvement, en présence de symptômes cliniques.

2. Épidémiologie

La prévalence mondiale du DT2 ne cesse d'augmenter (NCD Risk Factor Collaboration, 2016). En 2011, l'OMS estime que 382 millions de personnes souffrent du DT2, et ce nombre devrait atteindre 522 millions en 2030. D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID), les 5 pays ayant la plus forte prévalence de diabète sont la République de Nauru (31%), les Emirats Arabes Unis (19%), l'Arabie Saoudite (17%), l'île Maurice (16%) et le Royaume de Bahreïn (15%). À ce jour, l'Europe compte 30 millions de personnes diabétiques, soit 4% de la population, mais ce chiffre atteindra les 50 millions en 2025 (rapport de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des maladies Métaboliques) Source: BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) n°20-21 /2002). Selon les données publiées dans le BEH de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) de 2010, en France, 2,9 millions de personnes étaient traitées pour un diabète en 2009 soit 4,4% de la population française, alors que leur nombre était de 1,6 millions en 2000. Ce sont les

régions du nord-est de la France, dont le Nord-Pas-de-Calais, qui présentent une fréquence du diabète plus élevée que la moyenne nationale, soit au moins 5%. Il en est de même en outre-mer, où les taux atteignent jusqu'à 8,8% à la Réunion et 8,1% en Guadeloupe. Les régions les moins touchées sont la Bretagne, les Pays de Loire et l'Aquitaine. Le DT2 représente 90% de l'ensemble des formes de diabète et touche tous les âges, tous les sexes et toutes les catégories socioprofessionnelles.

L'augmentation de la prévalence du DT2 peut s'expliquer en grande partie par l'augmentation de celle de l'obésité. En effet, plus de 50% des patients atteints de DT2 sont obèses ($IMC \geq 30$ kg/m²) et plus de 30% en surpoids (IM compris entre 25-30 kg/m²) (World Health Organization, 2016). En 2014, l'OMS recense plus d'1,9 milliard d'adultes en surpoids, dont 600 millions de personnes obèses. Cette pathologie touche également plus de 40 millions d'enfants de moins de 5 ans, en 2013. En France, selon l'étude ObEpi-ROCHE 2012, 32,3% des adultes présentent un surpoids et 15% une obésité, soit près de 7 millions de personnes, contre un peu plus de 3 millions en 1997. Le Nord-Pas-de-Calais est également la région à la plus forte prévalence avec 21,3% d'obèses. Ainsi, L'optimisation de la prise en charge de l'obésité et du DT2 constitue un des enjeux majeurs de la santé publique des prochaines décennies (Kahn et al., 2014).

3. Morbidité et mortalité associées au DT2

Le DT2 est responsable de 1,5 millions de décès par an dans le monde et représente actuellement la 8^{ème} cause de mortalité d'après l'OMS. En France, on estime, que le taux brut de mortalité des personnes traitées pour un diabète est de 29,5 pour 1 000 personnes (Institut de veille sanitaire et al., 2010). L'hyperglycémie prolongée souvent asymptomatique entraîne à long terme après 10 à 20 ans de déséquilibre glycémique de graves complications qui concernent principalement les micro-vaisseaux, les artères et les nerfs. Chez les adultes diabétiques, le risque de maladies cardiovasculaires (athérosclérose, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et artériopathie) est 2 à 3 fois plus élevé que chez les adultes non diabétiques (Sarwar et al., 2010). Ce risque augmente proportionnellement avec l'élévation de la glycémie à jeun avant même d'atteindre le seuil diagnostique (glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L) (Danaei et al., 2006; Singh et al., 2013). Les atteintes microvasculaires concernent principalement les yeux et les reins. L'atteinte des microvaisseaux de la rétine va engendrer une rétinopathie avec un risque de déficience visuelle progressive et représente 2,6% des cas de cécité (Bourne et al., 2013). L'atteinte rénale peut conduire à une insuffisance rénale chronique. On estime que le risque d'insuffisance rénale terminale est 10 fois plus élevé chez les adultes diabétiques par rapport aux adultes indemnes (Saran et al., 2016). L'hyperglycémie chronique peut également endommager les nerfs notamment ceux des membres inférieurs, et ainsi conduire au développement de la neuropathie diabétique. Ces complications sont majoritairement liées aux mécanismes de glucotoxicité induits par l'hyperglycémie chronique (Callaghan et al., 2012). Le diabète est également associé à un risque augmenté de développer certains types de cancer (Shikata et al., 2013). L'étude DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)

réalisée sur 44655 individus a montré que le risque de mortalité dû au cancer était de 1,12 chez les prédiabétiques, 1,28 chez les diabétiques récemment diagnostiqués et 1,57 chez les diabétiques connus (Zhou et al., 2010). Les mécanismes responsables ne sont pas encore totalement élucidés, mais pourraient être associés à l'hyperinsulinisme, la résistance à l'insuline, l'obésité, le traitement médical ou encore le régime suivi. Ainsi, l'optimisation de l'équilibre glycémique par des traitements médicamenteux ou interventionnels représente un enjeu majeur pour le clinicien afin de réduire les complications liées à l'hyperglycémie.

5. Physiopathologie du DT2

Le DT2 correspond à un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. La progression de la maladie est longtemps silencieuse, clairement hétérogène selon les individus. Le diabète survient sur un terrain génétique prédisposé et varie selon de nombreux facteurs pathogènes environnementaux comme l'obésité et la sédentarité. Plusieurs mécanismes permettraient d'expliquer ce phénomène, comme la perte progressive des capacités sécrétoires en insuline et/ou l'augmentation de la résistance à l'insuline au niveau de ses tissus cibles

5.1. Facteurs génétiques et environnementaux

Les gènes et l'environnement sont des déterminants importants de la résistance à l'insuline et de la dysfonction de la cellule β . Les progrès technologiques et les approches analytiques ont identifié plusieurs gènes associés au DT2. Avec l'utilisation d'approche de gènes candidats, le récepteur nucléaire de la famille des peroxisomes (PPAR γ) a été le premier gène identifié (Deeb et al., 1998). Par la suite, l'utilisation

d'études d'associations pangénomiques, a permis d'identifier plus de 50 loci de gènes liés à l'obésité, l'insulinorésistance, la fonction des cellules β et le DT2 (McCarthy, 2010; Morris et al., 2012; Scott et al., 2012). Ensemble, ces gènes permettent ainsi d'expliquer une grande partie de la base génétique du DT2. Cependant, les changements dans le pool génétique ne peuvent expliquer l'augmentation rapide de la prévalence du DT2 au cours des dernières décennies. Les changements environnementaux sont donc essentiels à la compréhension de l'épidémie (Kahn et al., 2014).

En dehors de l'augmentation évidente de l'apport calorique et une diminution de la dépense énergétique, d'autres facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important. La composition nutritive, en particulier les quantités accrues de matières grasses alimentaires comme les graisses particulièrement saturées, est un élément important pour le développement de l'obésité, de l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose de la dysfonction la cellule β et la survenue d'un Diabète de type 2 (Hu et al., 2001). De plus, le vieillissement de la population s'accompagne d'une diminution de la fonction des cellules β aboutissant à une baisse de la tolérance au glucose avec l'âge (Chen et al., 1988). L'environnement in utero, qui dépend des caractéristiques morphologiques de la mère, pourrait également produire des changements d'expression épigénétiques et génétiques qui augmenteraient le risque de développer une obésité et un DT2 (Guenard et al., 2013). Enfin, des études récentes ont également mis l'accent sur le rôle de produits chimiques environnementaux dans les épidémies d'obésité et de DT2 (Thayer et al., 2012).

5.2. L'insulinorésistance

L'homéostasie du glucose repose sur une boucle de rétroaction entre les cellules β et les tissus cibles de l'insuline comme le foie, le muscle strié squelettique et myocardique, le tissu adipeux (Kahn et al., 1993). Après la stimulation des cellules β par le glucose, l'insuline est libérée et agit sur les tissus cibles pour faire rentrer le glucose dans la cellule. En retour, ces tissus envoient l'information de leurs besoins en glucose aux cellules β . L'acteur majeur de ce processus n'a à ce jour, pas été clairement identifié, mais certaines pistes indiquent un rôle possible de la betatrophine (Yi et al., 2013), du cerveau via la leptine (Fujikawa et al., 2013), ou même du système immunitaire (Stolarczyk et al., 2013).

L'insulinorésistance est un élément central de la physiopathologie du DT2 (Samuel and Shulman, 2012). Elle se caractérise par une réponse inadaptée des tissus cibles de l'insuline à des concentrations physiologiques en insuline. Il en résulte une hyperinsulinémie compensatrice qui permet le maintien de l'homéostasie glucidique et lipidique (Wang et al., 2004). L'insulinorésistance se manifeste principalement par un défaut de transport du glucose dans le muscle squelettique et le myocarde. Dans le tissu adipeux, elle conduit à un défaut d'inhibition de la lipolyse. Dans le foie, elle conduit à un défaut d'inhibition de la production endogène de glucose et une altération du métabolisme lipidique. L'hyperglycémie à jeun caractéristique du DT2 est en effet largement liée à l'augmentation de la production endogène de glucose (Dinneen et al., 1992). La néoglucogenèse plus que la glycolyse semble être responsable de l'augmentation de la production hépatique de glucose dans le DT2 (Magnusson et al., 1992). Récemment, il a été mis en évidence une insulinorésistance au niveau

cérébral, qui pourrait être également impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer (Bosco et al., 2011).

La résistance à l'insuline est fortement associée à l'obésité et l'inactivité physique et plusieurs mécanismes de médiation de cette interaction ont été identifiés (Saltiel and Kahn, 2001). Un certain nombre d'hormones circulantes, des cytokines proinflammatoires comme l'IL6 (interleukine 6) le TNF α (tumor necrosis factor) et des métabolites, tels que les acides gras libres non estérifiés produits dans les adipocytes sont capables de moduler l'action de l'insuline et ses voies de signalisation (**figure 12**) (Kahn et al., 2014). Les IRS comme les autres protéines se renouvellent et sont dégradées par le protéasome. Sous l'influence de l'IL6, les IRS pourraient subir une dégradation accrue et ainsi diminuer l'action de l'insuline (Stumvoll et al., 2005). Les IRS comme le récepteur à l'insuline sont activés par la phosphorylation sur leurs résidus tyrosines et sont inactivés par la phosphorylation sur leurs résidus sérines et thréonines. Les phosphorylations et déphosphorylations des IRS et du récepteur à l'insuline par des tyrosines phosphatases (PTP1B) et des sérines kinases (c-JUN kinase, Proteines Kinases C atypiques, IKK β) induites par le TNF α , les acides gras libres non estérifiés peuvent expliquer d'importantes modulations du signal insulinique (Stumvoll et al., 2005). Enfin, l'hyperglycémie et la présence de glucosamine peuvent entraver l'activation de PKB (protein kinase B) impliquée dans la voie de signalisation de la PI3kinase qui intervient dans la régulation du transport du glucose la synthèse de glycogène et la lipogénèse (Stumvoll et al., 2005).

Ainsi, chez les sujets obèses, la sécrétion d'insuline par les cellules β est augmentée pour pallier la diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles afin de maintenir concentration sanguine de glucose constante. Cependant, si la cellule β ne peut

accomplir cette tâche, la glycémie s'élève et évolue inexorablement vers le DT2 (Kahn et al., 2014).

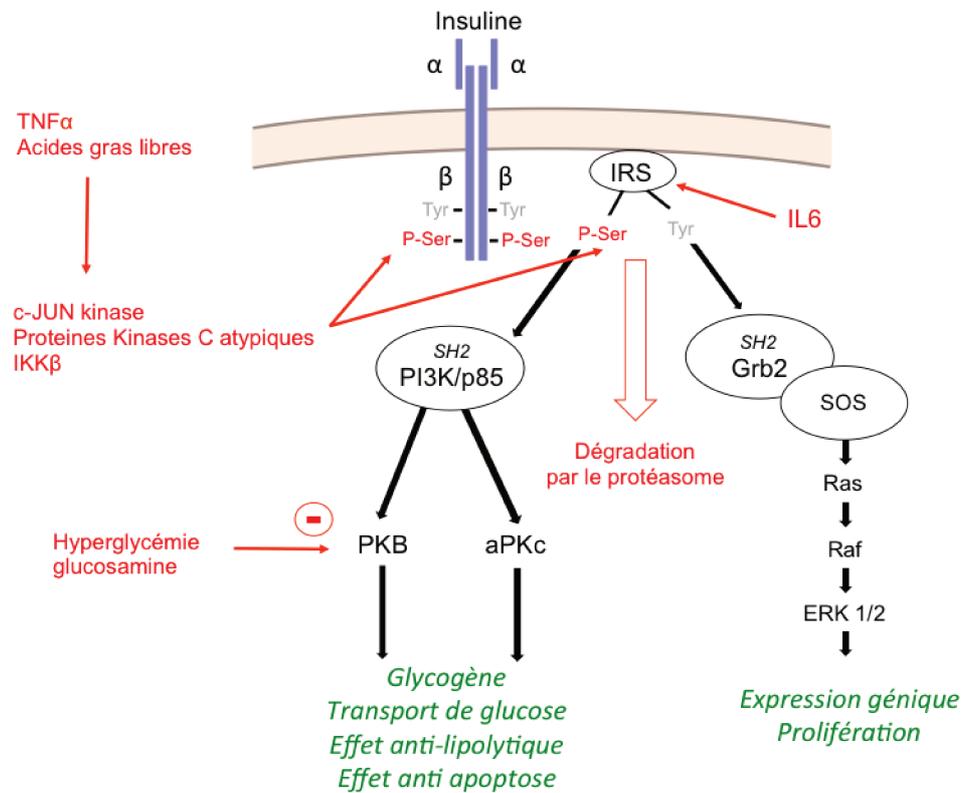


Figure 12. Voies de signalisation de l'insuline et de résistance à l'insuline

5.3. La dysfonction de la cellule pancréatique

La cellule β pancréatique assure la synthèse, le stockage et la libération de l'insuline et doit incorporer une multitude de signaux afin de libérer les quantités appropriées à un moment donné. La particularité majeure de la cellule β consiste dans ses facultés à analyser précisément la concentration plasmatique du glucose (β cell glucose sensitivity) et à traduire ceci dans une réponse insulinaire adaptée grâce à l'architecture spécialisée de ses voies métaboliques. Diverses anomalies dans la sécrétion d'insuline sont présentes bien avant la survenue d'un DT2 (**figure 13**).

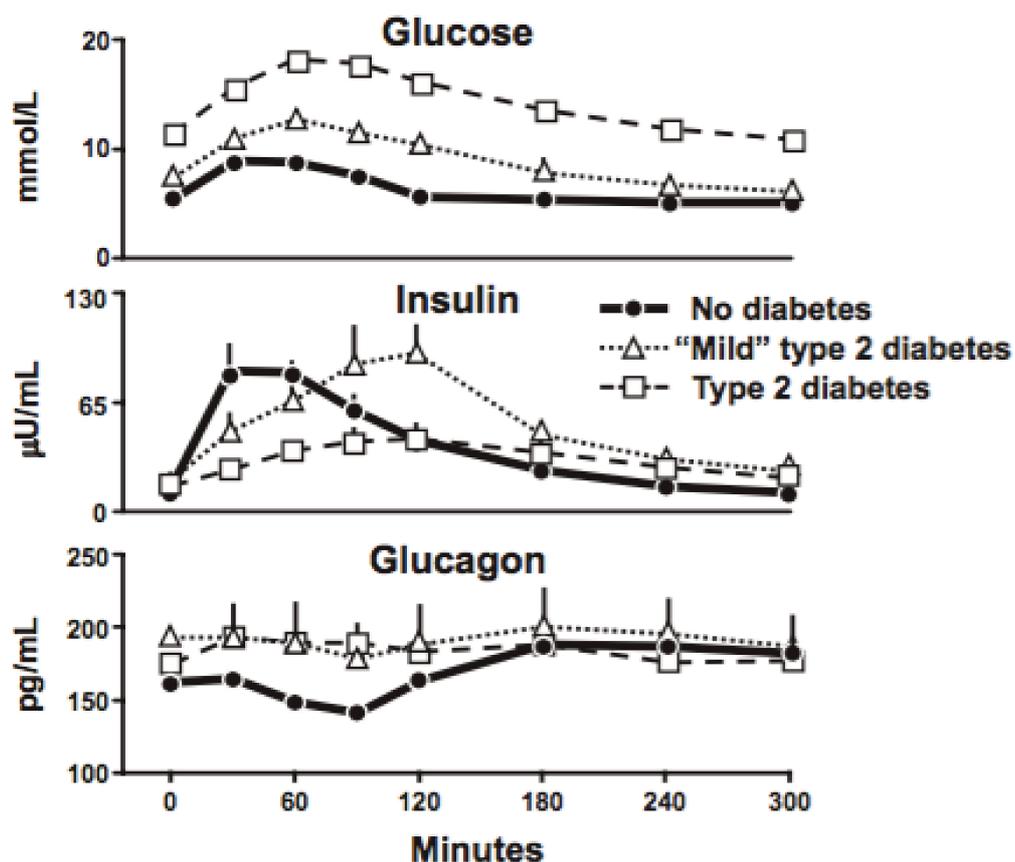


Figure 13. Concentrations plasmatiques de glucose, d'insuline et de glucagon observées chez sujets non diabétiques, intolérants au glucose et diabétiques de Type 2 après ingestion de 50 g de glucose (Butler and Rizza, 1991).

Au début de l'histoire naturelle de la maladie, la quantité totale d'insuline stimulée produite à jeun est augmentée par l'hyperglycémie dominante et est corrélée positivement avec la résistance à l'insuline. Au cours d'un repas, on observe que les concentrations plasmatiques d'insuline augmentent chez les sujets intolérants au glucose par rapport aux sujets normoglycémiques, en raison notamment d'une élévation de l'excursion glycémique postprandiale. Cependant, un défaut de sécrétion d'insuline est généralement présent et consiste en une insuffisance de la première phase de sécrétion de l'insuline (**figure 13**) (van Haeften et al., 2002). Cette incapacité de la cellule β à répondre rapidement et de façon adaptée à l'élévation de la glycémie, reflète la diminution de la sensibilité au glucose et à l'insuline capable de stimuler sa propre libération par ses effets autocrines (Mari et al., 2011). La dégradation de la sensibilité de la cellule β au glucose est continue, et elle est fortement associée à l'évolution de la maladie. Elle représente un facteur prédictif majeur de progression vers la dysglycémie et le DT2 chez les sujets normoglycémiques indépendamment de la résistance à l'insuline et au-delà des éléments phénotypiques classiques comme l'âge et l'adiposité (**figure 14**) (Ferrannini et al., 2011). En effet, chez les indiens Pima, connus pour leur résistance à l'insuline, des études prospectives ont montré que le défaut de sécrétion en insuline déterminait la survenue d'un DT2. A l'inverse, chez les Indiens Pima qui ne progressaient pas vers l'état diabétique, la capacité de sécrétion en insuline était conservée (Weyer et al., 1999). Par ailleurs, cette diminution de la capacité de sécrétion en insuline est classiquement observée chez les descendants de sujets diabétiques de type 2 (Gerich, 1998). Ainsi, chez des individus prédisposés génétiquement, un défaut de sécrétion d'insuline est présent et pourrait s'aggraver avec la sédentarité, la prise de poids, la survenue d'une autre maladie, ou tout simplement le vieillissement conduisant finalement à un DT2 (Bonadonna et al., 2003).

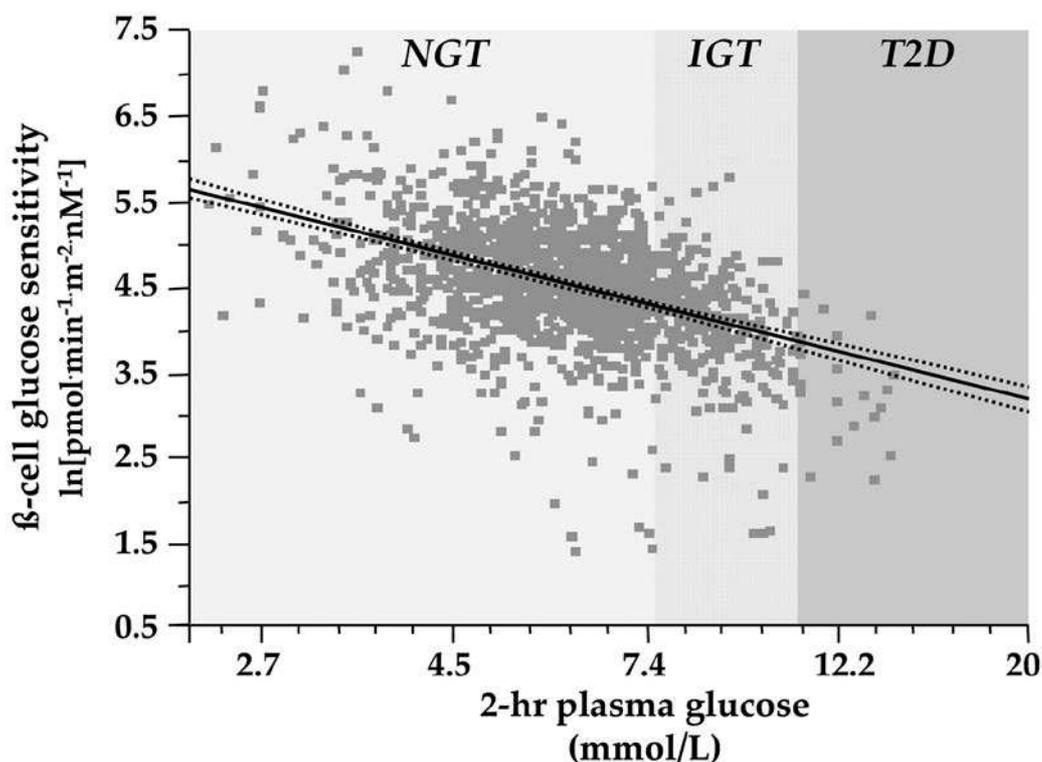


Figure 14 . Évolution de la sensibilité de la cellule β au glucose au cours de l'histoire naturelle du DT2
 NGT : Normal Glucose Tolerance, IGT : Impaired Glucose Tolerance, T2D : Type 2 diabetes (Ferrannini and Mari, 2014).

Les cellules β sont extrêmement sensibles aux concentrations de glucose et de lipides circulants. Le rôle néfaste de concentrations chroniquement élevées de glucose et d'acides gras non estérifiés dans le dysfonctionnement des cellules β a conduit aux concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité. Les principales conséquences de la glucotoxicité sont une perte de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et une chute du contenu en insuline des cellules β . Le dysfonctionnement des cellules β induit par la glucotoxicité est multifactoriel (Stumvoll et al., 2005). L'observation de modifications transcriptionnelles induites par l'exposition prolongée des cellules β au glucose a également mené à l'hypothèse d'une perte de différenciation. Celle-ci ferait suite à l'inhibition de l'expression de gènes liés à la fonction métabolique et insulino sécrétoire des cellules β , tels ceux codant pour l'insuline, et les enzymes clés de la

glycolyse, de la lipolyse et de l'oxydation des lipides (Robertson et al., 2003). Des concentrations plasmatiques durablement élevées de glucose induisent en plus un stress oxydatif au niveau du réticulum endoplasmique, qui aboutit à l'apoptose des cellules β et à la formation de plaques amyloïdes (Jurgens et al., 2011). Cette perte n'est pas compensée par le remplacement de nouvelles cellules, car le pancréas semble incapable de se régénérer (Perl et al., 2010). Cependant, des expériences *in vitro* utilisant des lignées cellulaires ont montré que la toxicité du glucose est un processus continu mais réversible, et que plus la période de toxicité est courte, plus la récupération de la fonction des cellules β est probable (Robertson et al., 2003).

Le concept de lipotoxicité impliquant la cellule β a été également mis en avant (Unger, 1995). Chez les patients obèses diabétiques et non diabétiques, les concentrations d'acides gras libres non estérifiés sont élevées en raison de l'activation de la lipolyse adipocytaire. Ces acides gras libres peuvent être toxiques s'ils sont exposés de façon prolongée aux cellules β , en particulier lorsqu'ils sont associés à une hyperglycémie. En effet, une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras libres entraîne une accumulation d'acétyl-Coenzyme A dans les cellules β qui se traduit par une réduction de la biosynthèse et de la sécrétion d'insuline voir une apoptose des cellules (Dubois et al., 2004).

Bien que moins étudiée, la dérégulation de la sécrétion de glucagon par les cellules α pancréatiques semble également contribuer au développement du DT2 (Dunning and Gerich, 2007). Cette dérégulation se manifeste par une augmentation de la concentration de glucagon à jeun, et par une incapacité de diminuer la sécrétion de glucagon après l'ingestion d'un repas (Dinneen et al., 1995). Cette augmentation de la sécrétion de glucagon participe ainsi à l'hyperglycémie du DT2 en stimulant la

production endogène de glucose (Baron et al., 1987). Dans une étude récente, notre équipe a montré que les cellules α expriment les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2 (Bonner et al., 2015). De plus, l'inhibition de SGLT2 par la dapagliflozine, un inhibiteur pharmacologique de SGLT2, était capable d'induire *in vitro* la sécrétion de glucagon par les îlots humains et murins. Lorsqu'elle était administrée *in vivo* à des souris, la dapagliflozine augmentait rapidement la concentration plasmatique de glucagon. Enfin, nous avons pu constater que l'expression de SGLT2 était réduite dans les îlots de patients atteints de DT2 par rapport à celle des personnes non diabétiques.

5.4. Rôle du tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal produit plusieurs peptides dont certains régulent directement la sécrétion d'insuline comme le GLP-1 et le GIP (Drucker, 2006). Les concentrations plasmatiques de GLP-1 étant similaires chez des individus normoglycémiques ou diabétiques, on suppose que c'est la réponse des cellules β au GLP-1 qui doit être défaillante (Nauck et al., 2011). Ce résultat est en phase avec le modèle de déficience globale de la cellule β en réponse à d'autres molécules telles que les sulfonylurées ou les agonistes β -adrénergiques (Ward et al., 1984).

Les acides biliaires sont également importants dans la régulation du métabolisme du glucose (**figure 15**). Ce sont des ligands endogènes du récepteur X des farnésoïdes (FXR), et l'activation de ce récepteur conduit à la libération du facteur de croissance des fibroblastes (FGF19) (Potthoff et al., 2012). Les acides biliaires activent également une protéine G couplée à l'acide biliaire récepteur 1 (TGR5) située sur les cellules L intestinales, ce qui conduit à la sécrétion de GLP-1 (Pols et al., 2011). Chez les êtres humains, la perfusion intraduodénale dose-dépendante d'acides biliaires augmente les concentrations plasmatiques de FGF19, avec des effets plus modestes sur l'élévation

des concentrations de GLP-1 et de cholecystokinine (Meyer-Gerspach et al., 2013). Parce que FGF19 a des effets analogues à l'insuline en induisant la synthèse de glycogène et de protéines, et en inhibant la production endogène de glucose, les acides biliaires pourraient avoir un rôle encore sous-estimé dans la modulation de l'homéostasie du glucose.

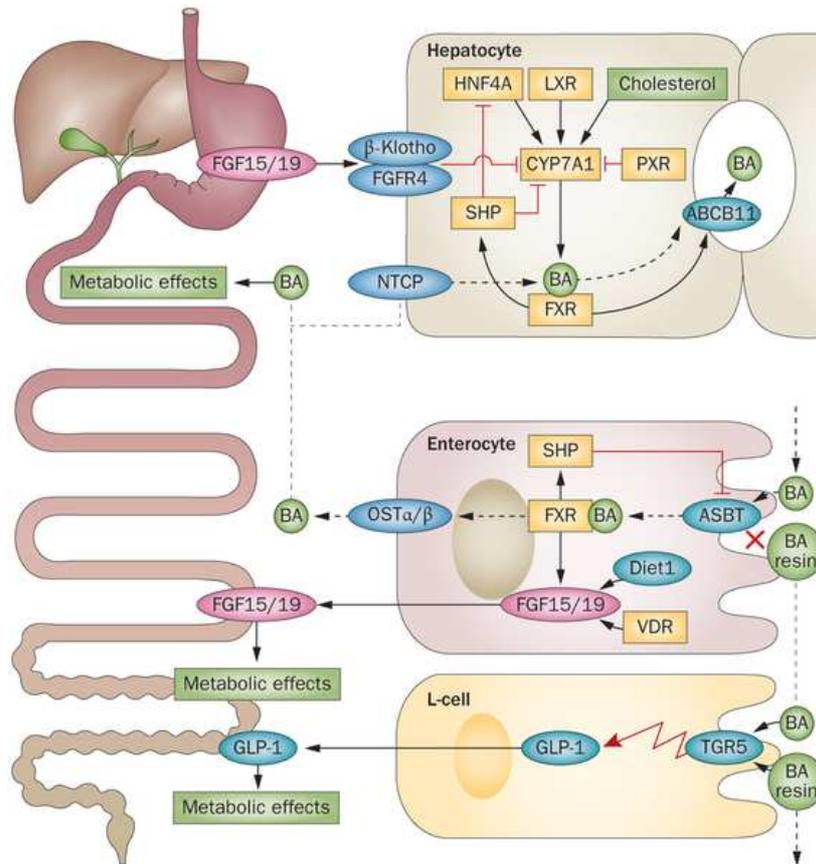


Figure 15. Effets métaboliques des acides biliaires (Kuipers et al., 2014).

Le microbiome intestinal possède environ 100 fois plus d'informations génétiques que n'en possède le génome humain, et semble jouer également un rôle important dans la physiopathologie du DT2 (Hartstra et al., 2015). Le microbiome et le génome humain forment ensemble le métagénome humain. De nombreux produits du microbiome fournissent des fonctions au-delà de celle du génome de l'hôte, jouant ainsi un rôle important dans la physiologie humaine. Ainsi, certains produits du microbiote, comme le *succinate* sont des métabolites bactériens qui interviennent dans l'amélioration du contrôle glycémique par l'activation de la néoglucogénèse intestinale (De Vadder et al., 2016). Si certaines communautés commensales de l'intestin ont un effet protecteur, d'autres en revanche interviendraient dans plusieurs troubles métaboliques comme l'obésité et le DT2. Ces espèces bactériennes à l'origine de ces changements du métabolisme humain n'ont cependant pas été encore complètement identifiées (Kootte et al., 2012). Deux études basées sur l'utilisation d'échantillons fécaux suggèrent que des changements fonctionnels du microbiome intestinal pourraient être directement liés au développement du DT2 (Karlsson et al., 2013b; Qin et al., 2012). Cependant, les marqueurs métagénomiques diffèrent selon les populations étudiées, ce qui suggère que la capacité à prédire le développement du DT2 varie selon la population (Karlsson et al., 2013b). Une autre étude a montré des améliorations de la sensibilité à l'insuline chez des patients atteints de syndrome métabolique 6 semaines après une greffe du microbiome intestinal de sujets normopondéraux (Vrieze et al., 2012). La flore intestinale agirait sur l'absorption des nutriments et s'adapterait rapidement à un changement de régime alimentaire (Jumpertz et al., 2011). Enfin, l'apport excessif de sucre dans l'intestin agirait sur le microbiome de la souris en induisant une réponse inflammatoire impliquée dans la survenue de l'insulinorésistance (Suez et al., 2014).

6. Le traitement médical du DT2 et ses limites

La prise en charge médicale du DT2 repose tout d'abord sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques. Lorsque celles-ci ne suffisent plus, le DT2 est aujourd'hui traité avec un ou plusieurs médicaments visant à accroître l'insulinosécrétion, à diminuer l'insulinorésistance ou la néoglucogenèse, et/ou à ralentir l'absorption du glucose (**figure 16**).

6.1. Les médicaments antidiabétiques

6.1.1. Les insulinosécréteurs

Les insulinosécréteurs regroupent les sulfamides et les glinides. Ces traitements sont indiqués en première intention chez les patients présentant un DT2 et une obésité peu sévère et donc une insulinorésistance modérée.

6.1.1.1. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées

Le mécanisme d'action principal est un effet insulinosécréteur correspondant à une libération d'insuline préformée. Les sulfamides ont une action directe sur les récepteurs des canaux potassiques situés sur les cellules β du pancréas via la protéine SUR (Sulfonylurea receptor) (Inagaki et al., 1995). En effet, la liaison aux récepteurs entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules β induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. La durée d'action varie entre 8 et 24 heures. Secondairement, les sulfamides

diminuent la néoglucogénèse hépatique et donc la synthèse du glucose endogène. Ces médicaments ont également une action retard en sensibilisant les cellules β du pancréas à l'action de l'insuline. Le pouvoir hypoglycémiant est d'environ 1% d'HbA1c (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).

6.1.1.2. Les glinides

Les glinides sont représentés par une seule molécule, le répaglinide. Le répaglinide est un dérivé de l'acide carbamoylméthylbenzoïque qui stimule la sécrétion d'insuline. Les mécanismes d'action sont similaires aux sulfamides. Cependant, les glinides agissent sur un site spécifique du récepteur SUR différent de celui des sulfamides. Le répaglinide est un insulinosécréteur d'action rapide et de courte durée. Le pouvoir hypoglycémiant est proche de celui des sulfamides permettant une diminution de l'HbA1c d'environ 1 % (Goldberg et al., 1998).

6.1.2. Les biguanides

Les biguanides (metformine) n'agissent pas directement sur le pancréas et n'ont aucune action insulinosécrétrice. Ils agissent de trois façons en diminuant la production hépatique du glucose, en augmentant de l'utilisation du glucose par les tissus et les muscles en activant des transporteurs du glucose insulinosensibles et en retardant l'absorption intestinale du glucose alimentaire (Bailey and Turner, 1996). La metformine augmente l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire. La durée d'action est de 8 heures environ. La metformine est capable de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète (diminution de l'HbA1c d'environ 1 à 1,5 %). Dans l'étude UKPDS la metformine, seule, réduisait l'hyperglycémie des diabétiques en surpoids ou

obèses et diminuait la survenue des complications cardio-vasculaires et la mortalité (Holman et al., 2008). Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même. Les effets secondaires les plus fréquents sont des effets digestifs mais ils sont moins fréquents si le médicament est pris au moment des repas et si les posologies sont majorées lentement ou limitées chez certains patients.

6.1.3. Les inhibiteurs de l' α glucosidase

L'acarbose et le miglitol inhibent de façon compétitive et réversible l' α glucosidase qui dans le tube digestif transforme les polysaccharides en monosaccharides résorbables. En effet, les glucides absorbés sont dégradés par l' α amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les alpha-glucosidases (maltases, lactases, saccharases) en monosaccharides. Les inhibiteurs de l' α glucosidase inhibent donc le dernier stade de la digestion des sucres qui ne pouvant être absorbés continuent dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles. La conséquence est de retarder l'absorption des glucides et de diminuer l'hyperglycémie postprandiale. Leur pouvoir hypoglycémiant est de l'ordre de - 0,5 à - 1 % d'HbA1c (van de Laar et al., 2005). Ils sont principalement actifs sur la glycémie postprandiale et ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes. Les effets secondaires digestifs, fréquents mais sans gravité, sont observés en moyenne chez 30 % des patients. L'étalement progressif des posologies permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.

6.1.4. Les glitazones ou thiazolidinediones

Les thiazolidinediones potentialisent l'action de l'insuline sans en stimuler la sécrétion. Ils se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptors ou Récepteurs Activateurs de la Prolifération des Peroxysomes Gamma) qui sont principalement exprimés dans les tissus adipeux (Stumvoll and Haring, 2002). Ils diminuent l'insulinorésistance au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux où ils stimulent la différenciation adipocytaire (formation de petits adipocytes métaboliquement actifs et sensibles à l'insuline). Ils diminuent la libération des acides gras libres et leur taux circulant, diminuant ainsi l'insulinorésistance musculaire. Ces molécules diminuent également la production hépatique du glucose et augmentent l'utilisation cellulaire du glucose. Elles ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie permettant une diminution de l'HbA1c d'environ 1 % (Aronoff et al., 2000), ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides et enfin en trithérapie (metformine + insulinosécréteurs + glitazones). Les glitazones ne peuvent induire d'hypoglycémies par elles-mêmes.

6.1.5. Les incrétinomimétiques

6.1.5.1. Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)

Les incrétines sont rapidement dégradées dans le sang par la DPP4. Les inhibiteurs de la DPP-4 inhibent sélectivement la DPP-4 et ainsi, augmentent de manière indirecte les concentrations d'incrétines (Drucker and Nauck, 2006). En augmentant les concentrations d'hormones incrétines dans le sang, ils incitent le pancréas à produire plus d'insuline lorsque le taux de glucose dans le sang est élevé. Ils réduisent également la production de glucose par le foie, en augmentant le taux d'insuline et en

réduisant le taux de l'hormone glucagon par diminution de sa sécrétion par les cellules α du pancréas. La combinaison de ces actions réduirait les concentrations de glucose dans le sang et contribuerait à contrôler le DT2. Ces produits sont indiqués dans le traitement du DT2 en association à la metformine quand la monothérapie ne suffit pas à contrôler la glycémie (Inzucchi et al., 2015).

6.1.5.2. Les analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques agissent à plusieurs niveaux : pancréatique (stimulation de la sécrétion d'insuline), hépatique (diminution de la production de glucose liée à l'inhibition de la sécrétion du glucagon), sur l'estomac (ralentissement de la vidange gastrique) et sur le cerveau (diminution de la sensation de faim). L'exénatide est un dérivé synthétique de l'exendine-4, molécule agoniste des récepteurs du GLP-1, résistant à l'inactivation rapide par la DPP-4 et agissant comme incrétinomimétique. Il est administré par voie sous-cutanée et il est indiqué dans le traitement du DT2 en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant lorsque les doses maximales tolérées de ces antidiabétiques ne permettent pas le contrôle satisfaisant de la glycémie (Inzucchi et al., 2015). Ainsi, en association avec la metformine, l'exénatide permet une diminution de 0,4 à 0,8 % de l'HbA1c (DeFronzo et al., 2005). Le liraglutide est un analogue du GLP-1 et présente 97 % d'homologie avec celui-ci. Il présente l'originalité d'être couplé à un acide gras qui permet à la molécule de se lier de façon non covalente à l'albumine entraînant une diminution de sa dégradation par la DPP-4 et une diminution de son élimination par le rein. Ainsi, une demi-vie de 13 heures est obtenue autorisant une injection par voie sous-cutanée quotidienne. Il est également indiqué dans le traitement du DT2 en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant lorsque les doses

maximales tolérées de ces antidiabétiques ne permettent pas le contrôle satisfaisant de la glycémie (Inzucchi et al., 2015). Ainsi, en association avec la metformine, il permet une diminution de 0,4 à 0,7 % de l'HbA1c (Nauck et al., 2013).

6.1.6. Les inhibiteurs de SGLT2

Les reins ne sont pas seulement une cible des complications du diabète, mais jouent aussi un rôle important dans l'homéostasie glycémique. La découverte des cotransporteurs sodium glucose SGLT2 au niveau tubulaire et de leur impact sur l'hémodynamique rénale a abouti au développement d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliflozines, des inhibiteurs spécifiques de SGLT2 (Hattersley and Thorens, 2015). Trois composés ont été approuvés par les autorités internationales (dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine) et sont de plus en plus utilisés dans le monde pour traiter le DT2. De nombreux essais randomisés ont confirmé l'efficacité des inhibiteurs de SGLT2 dans le DT2 en monothérapie ou en association à d'autres thérapies antidiabétiques, y compris l'insuline (Shyangdan et al., 2016). Les avantages indéniables de cette nouvelle classe d'antidiabétiques incluent leur facilité d'utilisation (prise per os d'un comprimé par jour, indépendamment des repas), leur effet bénéfique sur le poids et l'absence de risque d'hypoglycémie (excepté en combinaison avec les sulfonylurées et l'insuline). Un autre effet bénéfique potentiel réside dans la prévention et la progression de la néphropathie diabétique. Ces molécules sont des glycosides qui résistent aux β glucosidases gastro-intestinales et qui sont absorbés sans modification de leur structure. Contrairement à tous les autres antidiabétiques, leur effet est indépendant de l'insuline (Scheen, 2015). Les gliflozines induisent une glucosurie de 70 à 100 g/j, ce qui représente environ 280 à 400 kcal/j. Elles permettent également une diminution de l'hémoglobine glyquée de

0,5 à 1% (Bailey et al., 2012) et de 0,4% en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/min (Yale et al., 2013), une perte de poids de 2 à 3 kg sur un à deux ans (Yale et al., 2013), et une diminution de la pression artérielle de 2 à 5 mmHg, favorisée par la diurèse osmotique et la réduction pondérale (Kohan et al., 2014). Un essai clinique international, prospectif, contrôlé, randomisé, est en cours, portant sur les résultats cardio-vasculaires de l'empagliflozine (10 ou 25 mg / jour) *versus* placebo chez les patients atteints de DT2 et de maladies cardio-vasculaires connue (Zinman et al., 2015). Après un suivi médian de 3,1 ans, cet essai a montré une réduction significative chez les patients traités par empagliflozine, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35%), de la mortalité cardio-vasculaire (-38%) et de la mortalité toutes causes confondues (-32%). Il est important de noter que la réduction de la mortalité est apparue dans les 6 mois suivant le traitement et concernait tous les sous-groupes, sans aucune hétérogénéité évidente. Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse récente combinant cette étude avec deux autres essais impliquant à la fois la canagliflozine et la dapagliflozine (Wu et al., 2016).

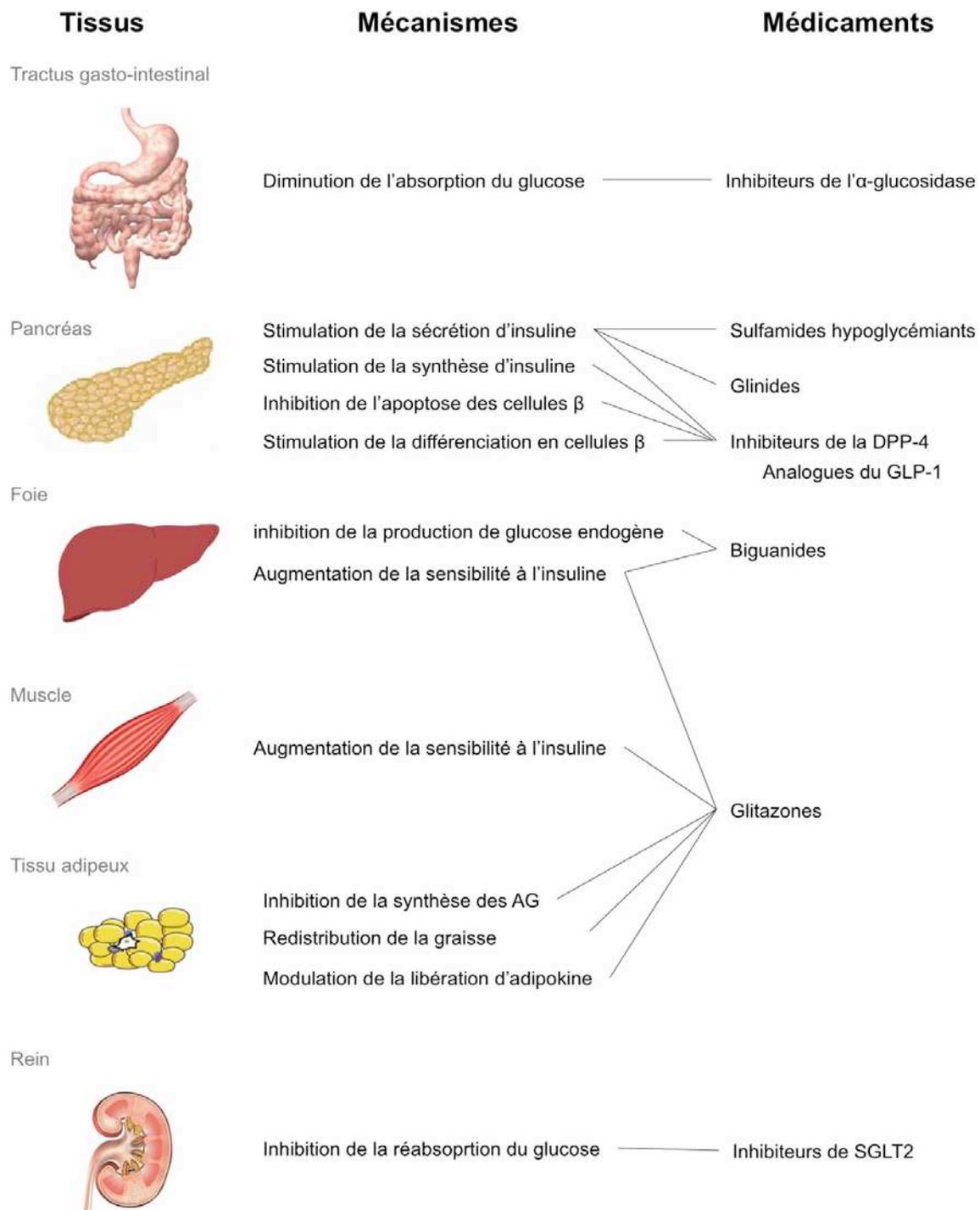


Figure 16. Principaux mécanismes d'action des médicaments antidiabétiques et leurs tissus cibles

6.2. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses du DT2

Ces traitements peuvent être utilisés en combinaison jusqu'à 3 classes médicamenteuses différentes selon Les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) (Inzucchi et al., 2015). Le traitement initial comprend la mise en place des règles hygiéno-diététiques couplées à un traitement par metformine. Si un taux correct d'HbA1c n'est pas atteint après trois mois de traitement ou si l'HbA1c est initialement supérieure à 9.0%, une bithérapie est débutée, associant la metformine à un autre antidiabétique. Suivant la stratégie utilisée, on peut optimiser le traitement par rapport au patient par exemple, en limitant les hypoglycémies, la prise de poids ou les effets secondaires. Si le taux d'HbA1c n'est toujours pas dans la cible thérapeutique après 3 mois de traitement, une trithérapie est alors envisagée. L'insuline reste le traitement le plus efficace quand l' HbA1c reste élevée.

6.3. Les limites du traitement médical

Le traitement médical permet d'obtenir dans deux tiers des cas un équilibre métabolique satisfaisant ($HbA1c < 7\%$) et réduit l'incidence des complications micro vasculaires, mais les effets sur les maladies cardiovasculaires restent controversés (Ray et al., 2009). Par ailleurs, le traitement médical ne semble pas modifier significativement la progression du DT2 et leur efficacité diminue avec le temps. D'autre part, la plupart des molécules disponibles qu'elles soient orales ou injectables peuvent entraîner des effets secondaires délétères, notamment des hypoglycémies, des troubles digestifs, des hépatopathies et une prise de poids. L'intensification du traitement médical ne prolonge que de façon marginale l'espérance de vie. Certains médicaments, pourtant efficaces sur le plan métabolique, semblent même augmenter

le risque de mortalité (Ray et al., 2009). De nouvelles molécules sont annoncées, mais l'étude de leur efficacité clinique comme celle de leurs effets secondaires ne fait que débiter. En résumé, la prise en charge médicale actuelle du DT2 ne constitue qu'une solution partielle et le plus souvent temporaire à une maladie chronique. Inexorablement certains patients nécessiteront d'autres traitements plus efficaces lorsque leur pathologie s'aggraverá. Le traitement médical optimisé, associant rééducation nutritionnelle et la reprise d'une activité physique adaptée, a montré ses limites ne permettant pas une perte de poids significative à long terme ni de réduire la mortalité cardiovasculaire (Wing et al., 2013).

II. Traitement chirurgical de l'obésité sévère et du DT2

1. Généralités

Le traitement chirurgical de l'obésité et des comorbidités qui lui sont associées est apparu dès les années 50 avec le développement de montages essentiellement malabsorbants (Ashrafian et al., 2010). Au début des années 90, l'avènement de la coelioscopie marqua le développement exponentiel de la chirurgie dans la prise en charge de l'obésité. Aujourd'hui, La chirurgie bariatrique associée à une prise en charge multidisciplinaire conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé est une méthode reconnue pour le traitement de l'obésité sévère. Elle concerne actuellement les patients avec un IMC (indice de masse corporelle) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou bien avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie, notamment l'HTA (hypertension artérielle), le syndrome d'apnée du sommeil, le DT2, et les maladies ostéo-articulaires invalidantes. Ce parcours doit se faire au sein d'une équipe pluridisciplinaire, après au moins 6 mois de prise en charge médico-psychologique. Cet accompagnement consiste le plus souvent en une véritable rééducation nutritionnelle, s'intégrant idéalement dans un cursus d'éducation thérapeutique. Il doit être associé à une information honnête et complète du patient concernant les bénéfices attendus de la chirurgie mais aussi ses contraintes et ses risques. Le patient pourra alors choisir, avec son chirurgien et l'ensemble de l'équipe médicale, l'intervention qui lui correspond le mieux en fonction de son excès de poids, de ses comorbidités, du risque opératoire et des ses propres objectifs. Cette décision doit être validée par une réunion de concertation formalisée dont les conclusions sont adressées au patient et à son médecin traitant.

Actuellement, 3 interventions sont couramment réalisées : l'anneau gastrique ajustable (AGA), la sleeve gastrectomie (VSG), et le Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) (**figure 17**). Ces opérations sont celles qui semblent présenter le meilleur rapport bénéfice-risque. La dérivation biliopancréatique (DBP), intervention plus lourde et nécessitant un suivi particulièrement attentif, semble réservée aux obésités les plus sévères. En 2010, les 26 000 interventions bariatriques réalisées en France se répartissaient équitablement entre l'AGA, la VSG et le RYGB. Depuis 2012, la VSG représente plus de la moitié des interventions aux dépens de l'AGA. Le RYGB connaît une augmentation progressive grâce au développement de centres experts. En 2014, il a été recensé un total de 47 000 interventions en chirurgie de l'obésité, ce qui correspond au nombre de thyroïdectomie ou à la moitié du nombre de cholécystectomie (Source : ATIH MCO ScanSanté, données relevées au 27 mars 2015).

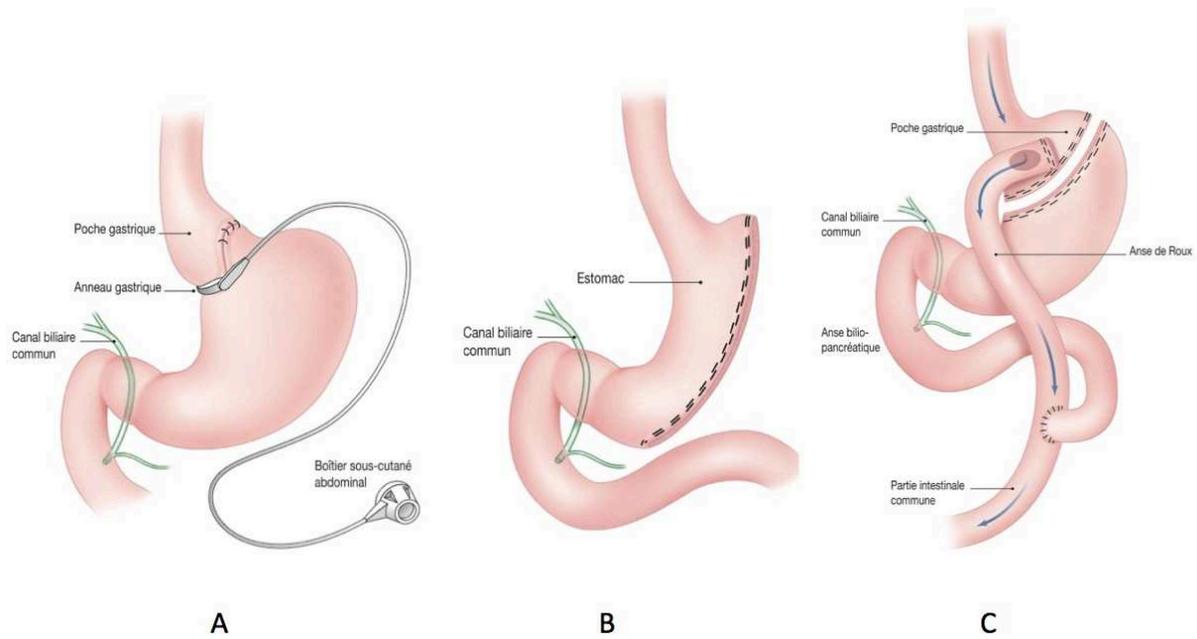


Figure 17. Représentation schématique de (A) l'Anneau Gastrique Ajustable, (B) Vertical Sleeve Gastrectomy, (C) Roux-en-Y Gastric Bypass.

2. Effets métaboliques cliniques de la chirurgie bariatrique

2.1. La perte de poids

L'IMC, principal facteur de risque de maladie cardio-vasculaire, est généralement choisi comme critère de jugement principal des études évaluant l'efficacité de la chirurgie bariatrique. Dans une méta-analyse comprenant plus de 160 000 patients inclus dans 164 études (dont 37 essais randomisés), Chang et al. ont montré une réduction significative de l'IMC après chirurgie bariatrique (Chang et al., 2014). La réduction moyenne de l'IMC de 12 études randomisées était de $13,5 \text{ kg/m}^2$ (IC_{95%} : $11,6-15,5 \text{ kg/m}^2$) au cours de la première année postopératoire, et de $11,4 \text{ kg/m}^2$ dans une seule étude ayant analysé les résultats à 5 ans. Des résultats similaires ont été décrits dans des études observationnelles, avec une réduction de l'IMC de $11,8 \text{ kg/m}^2$ (IC_{95%} : $9,7-13,9 \text{ kg/m}^2$) à 1 an (d'après une analyse de 57 études) et de $14,3 \text{ kg/m}^2$ (IC_{95%} : $11,5-17,2 \text{ kg/m}^2$) à 5 ans (d'après une analyse de 10 études) (Beamish et al., 2016). Ricci et al. ont inclus dans leur analyse uniquement des études avec un minimum de 2 ans de suivi (Ricci et al., 2015). Ils ont pu rapporter une réduction de l'IMC de $15,4 \text{ kg/m}^2$ (IC_{95%} : $13,5-17,1 \text{ kg/m}^2$). Dans une étude des résultats à long terme après chirurgie bariatrique, O'Brien et al. ont regroupé des études avec des données de suivi supérieures à 10 ans incluant au total 100 patients (O'Brien et al., 2013). L'analyse ne comportait aucune étude randomisée. Le pourcentage moyen de perte d'excès de poids était de 54% (IC_{95%} : 28-68 %) après RYGB, 54% (IC_{95%} : 33-64 %) après AGA, 73% (IC_{95%} : 70-75 %) après DBP. Dans une étude observationnelle, chez 53 patients opérés d'une VSG suivis pendant 6 ans, la perte d'excès de poids, à 3 ans était de 77,5 %. Les résultats étaient plus décevants à long terme et la perte d'excès de poids à 6 ans de 53,3 % ($p < 0,001$) (Himpens et al., 2010).

2.2. Réduction de la mortalité et du risque cardio-vasculaire

Les études Framingham (Hubert et al., 1983) et Manitoba (Rabkin et al., 1977) ont montré que l'obésité, après 26 ans d'évolution, était un facteur de risque indépendant de survenue d'événements cardio-vasculaires et de mortalité. Dans une large méta-analyse incluant 10 625 411 patients, répartis sur les 4 continents, les auteurs ont montré que le risque de mortalité augmentait proportionnellement avec l'IMC (Global BMI Mortality Collaboration, 2016). L'effet de la chirurgie bariatrique sur la mortalité globale a été rapporté pour la première fois par Sjöstrom en 2007, dans une étude longitudinale de cohorte réalisée en Suède (Swedish Obese Subjects (SOS) trial) (Sjostrom, 2013). Dans cette étude, les auteurs ont montré que la chirurgie réduisait de 30 % la mortalité globale. Dans une autre étude, ils ont pu également démontrer que la chirurgie bariatrique était associée à une diminution significative des décès de cause cardio-vasculaire et à un moindre risque d'accident cardio-vasculaire comparé au traitement médical de l'obésité (Sjostrom, 2013). Une méta-analyse récente par Kwok et al. a montré une réduction de 46% du risque d'infarctus du myocarde et de 54% du risque d'accident vasculaire cérébraux chez les patients obèses opérés par rapport à ceux non opérés (Kwok et al., 2014). En 2015, une étude du registre Suédois a également confirmé la réduction du risque d'infarctus du myocarde de 49 % chez les sujets obèses et diabétiques opérés d'un RYGB (Eliasson et al., 2015). Bien que les données soient limitées, la chirurgie bariatrique semble avoir un effet bénéfique sur divers indices de la fonction cardiaque, comme l'amélioration de la fraction d'éjection (Aggarwal et al., 2016). Une étude contrôlée rétrospective portant sur 22 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive systolique a montré une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (de 22% à 35%) et du stade NYHA (de 2,9 à 2,3) dans le groupe chirurgie en comparaison au groupe

témoin, permettant ainsi, à 2 patients opérés d'être éligible à une transplantation cardiaque (Ramani et al., 2008).

2.3. Résolution de l'hypertension artérielle

L'obésité est la principale cause d'hypertension et représente 77 % des cas d'HTA chez les hommes et 64% chez les femmes. La prévalence de l'HTA augmente de 18,1% chez les individus sains contre 52,3 % chez les personnes souffrant d'obésité de classe III (Beamish et al., 2016). L'effet de la chirurgie bariatrique sur la pression artérielle (PA) a été analysé par Ricci et al. dans une méta-analyse qui définissait l'hypertension comme une PA systolique ≥ 140 mmHg ou la PA diastolique ≥ 90 mmHg ou l'utilisation de médicaments antihypertenseurs (Ricci et al., 2015). Les données regroupées provenant de 20 études ont démontré que la chirurgie réduisait de moitié le risque d'hypertension (risque relatif [RR] 0,54 ; IC_{95%} 0,46-0,64). Ce résultat était concordant avec celui d'une autre méta-analyse, dans laquelle près de la moitié des études incluses avaient une période de suivi inférieure à 2 ans (Chang et al., 2014). Ces résultats suggèrent donc, que l'effet de la chirurgie sur l'HTA survient précocement après l'intervention chirurgicale. Le taux de rémission de l'hypertension était de 75,2% pour les études randomisées et 74,4 % pour les études observationnelles. Les données regroupées provenant d'études observationnelles à long terme (plus de 2 ans de suivi) ont montré une rémission de l'hypertension chez 38,2% des patients après RYGB et chez 17,4 % après AGA. En outre, les données à long terme de l'étude suédoise sur les sujets obèses ont montré, une réduction de la PA systolique (-5,1 mmHg, IC_{95%} : -7,1 à -3,1 mmHg) et diastolique (-5,6 mmHg, IC_{95%} : -6,7 à -4,4 mmHg), 10 ans après RYGB (Hallersund et al., 2012). La chirurgie semble être moins efficace lorsque l'HTA est sévère (trithérapie) et qu'elle évolue

depuis plusieurs années (probablement > 10 ans). Dans une étude longitudinale de cohorte nous avons cherché à comparer l'effet du RYGB et de l'AGA sur la rémission de l'HTA chez des sujets obèses sévères. Nous avons pu montrer que les deux types d'intervention permettaient une rémission durable de l'HTA à 5 ans. Cependant, le RYGB semblait plus efficace que l'AGA avec un taux de rémission de 23 % contre 11 % respectivement à 5 ans ($p = 0,02$) (**Cf article présenté pages 205**) (Neff et al., 2016).

Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study.

Neff KJ, **Baud G**, Raverdy V, Caiazzo R, Verkindt H, Noel C, le Roux CW, Pattou F.

Obes Surg. 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]

Résumé :

L'objectif était d'analyser l'effet du Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) et de l'anneau gastrique ajustable (AGA) sur la fonction rénale pendant au moins 5 ans après la chirurgie dans un centre de référence pour la chirurgie bariatrique.

Cette étude de cohorte prospective de patients obèses opérés soit d'un RYGB ou d'un AGA évaluait l'évolution de la fonction rénale, de la pression artérielle et du statut diabétique en préopératoire puis à 1 et 5 ans après l'opération. La fonction rénale a été évaluée à l'aide du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) et de la formule de Cockcroft-Gault. L'hypertension artérielle et le diabète ont été définis respectivement selon les recommandations de l'European Society of Hypertension et l'European Society of Cardiology, et de l'American Diabetes Association. Un sous-groupe de patients ayant été suivi pendant 10 ans en postopératoire a été également inclus.

Le taux de filtration glomérulaire (eGFR) augmentait au cours des 5 années qui ont suivi le RYGB ($N = 190$; 94 ± 2 à 102 ± 22 mL / min / $1,73$ m², $p = 0,01$) et l'AGA ($N = 271$; 88 ± 1 à 93 ± 22 mL / min / $1,73$ m², $p = 0,02$). Dans le sous-groupe de patients ayant eu un suivi de 10 ans, cette tendance était maintenue. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'eGFR s'était amélioré au cours des 5 ans (52 ± 2 à 68 ± 7 mL / min / $1,73$ m², $p = 0,01$). Le taux de rémission de l'hypertension artérielle était plus important après RYGB qu'après AGA à 1 an (32 vs 16%, $p = 0,008$) et 5 ans après l'intervention (23 vs 11%, $p = 0,02$).

La chirurgie bariatrique stabilise l'eGFR postopératoire pendant au moins 5 ans. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'eGFR augmente au cours de la première année postopératoire et est maintenu jusqu'à 5 ans. Le RYGB est une procédure efficace pour contrôler la pression artérielle.

2.4. Résolution de la dyslipidémie

Une méta-analyse de 15 études a montré une réduction de 67 % de la prévalence de la dyslipidémie après chirurgie bariatrique (Ricci et al., 2015). Dans une autre méta-analyse plus ancienne, le taux de rémission pour la dyslipidémie était de 76 % dans les études randomisées et de 68% dans les études d'observationnelles (Chang et al., 2014). Les données groupées d'études avec un suivi à long terme (> 2 ans de suivi) ont démontré une rémission de l'hyperlipidémie chez 60,4% des patients après RYGB et 22,7 % après AGA (Puzziferri et al., 2014).

2.5. Effets sur stéatose hépatique et la NASH

La maladie non alcoolique du foie liée à l'obésité (Non-Alcoholic fatty liver Disease NAFLD) est devenue une des principales causes d'hépatopathie chronique dans le monde. Elle est associée à une augmentation de la mortalité et devrait représenter un problème majeur de santé au cours des prochaines décennies. Le spectre des lésions histologiques de la NAFLD peut aller de la simple stéatose à la stéatohépatite (NASH), la fibrose avancée, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Dans la majorité des cas, la NAFLD est fortement associée aux comorbidités métaboliques telles que la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, le DT2 et le syndrome d'apnée du sommeil. Malgré certains progrès dans le développement de médicaments efficaces pour le traitement de la NAFLD, l'arsenal pharmacologique est encore limité. La modification du mode de vie associée à la perte de poids reste la seule thérapie recommandée. Dans une cohorte longitudinale prospective, nous avons confirmé les effets bénéfiques de la chirurgie de l'obésité sur NAFLD, en étroite relation avec la perte de poids et la diminution de la résistance à l'insuline (Mathurin et al., 2009). Plus

récemment, nous avons également montré la régression complète des lésions histologiques hépatiques chez près de 85% des patients atteints de NASH, 1 an après la chirurgie (Lassailly et al., 2015). Dans une autre étude de cohorte comprenant 1201 patients obèses opérés, soit d'un AGA (n=539) soit d'un RYGB (n=662), nous avons montré que les deux types d'intervention amélioraient des lésions hépatiques, 1 et 5 ans après la chirurgie (**figure 18**) (Caiazzo et al., 2014) . L'amélioration des lésions histologiques du foie au long cours était en grande partie liée à la perte de poids. Cependant, un effet métabolique spécifique et indépendant de la perte de poids se dégageait de cette étude et expliquait la supériorité du RYGB par rapport à l'AGA, notamment sur l'amélioration de la stéatose et de l'inflammation du foie chez ces sujets obèses. Ainsi, le RYGB semble être l'intervention chirurgicale de choix de l'obésité morbide associée avec la NAFLD sévère. La place d'autres procédures plus récente comme la VSG reste à déterminer (**Cf article présenté pages 207**).

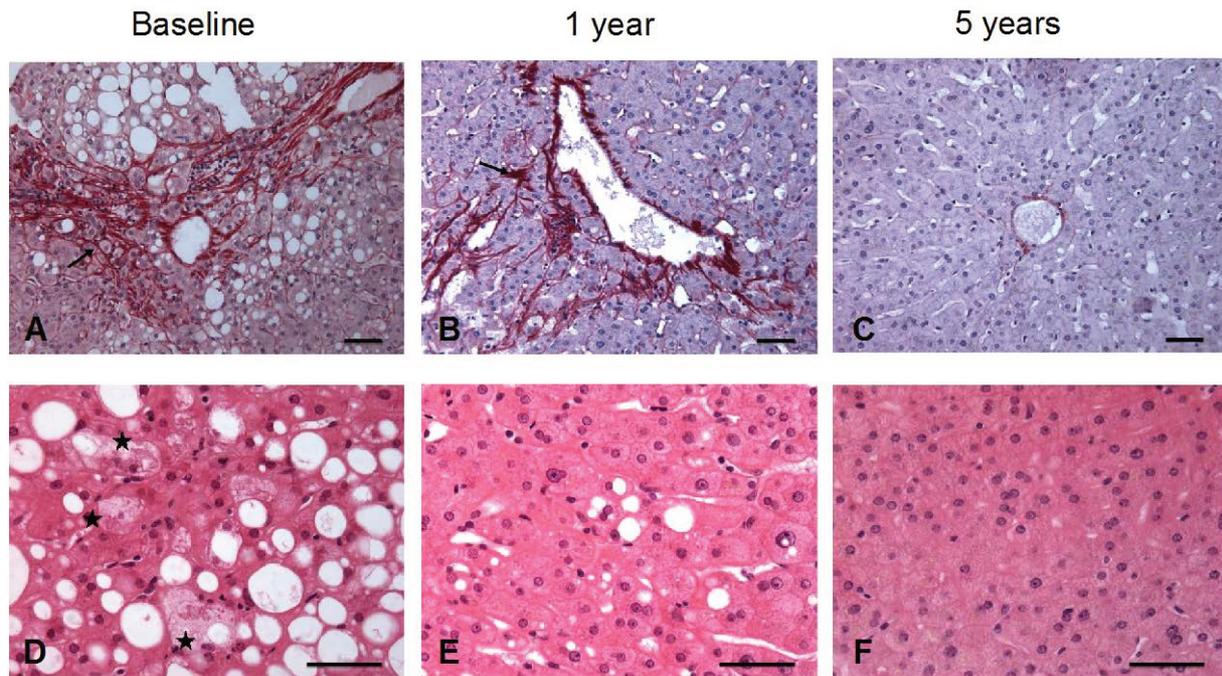


Figure 18. Coupes histologiques illustrant les effets à long terme du RYGB sur la stéatose, la stéatohépatite et la fibrose chez une patiente de 62 ans dont l'IMC était de 46 kg/m^2 présentant NAFLD sévère en préopératoire et en rémission complète à 5 ans. Avant la chirurgie, les biopsies hépatiques ont révélé une fibrose modérée pericentrolobulaire (**A**) et une stéatohépatite sévère (**D**). A 1 an et 5 ans, la fibrose (**B**, **C**) et la stéatohépatite (**E**, **F**) ont considérablement diminué (bar: 50 μm , fibrose (flèche), la stéatohépatite (étoile) (Caiazzo et al., 2014).

Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study.

Caiazzo R, Lassailly G, Leteurre E, **Baud G**, Verkindt H, Raverdy V, Buob D, Pigeyre M, Mathurin P, Pattou F.

Ann Surg. 2014 Nov;260(5):893-8; discussion 898-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000000945.

Résumé :

La maladie du foie liée à l'obésité (non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]) est la manifestation hépatique du syndrome métabolique et représente actuellement une des pathologies hépatiques les plus courantes dans les pays occidentaux. La perte de poids prolongée après chirurgie bariatrique a montré son efficacité sur la régression de la stéatose et de l'inflammation hépatique (score d'activité de la NAFLD (NAS)). Cependant, aucune étude n'a évalué l'impact métabolique des différentes interventions telles que l'anneau gastrique (AGB) ou le gastric bypass (RYGB) chez les patients obèses atteints de NAFLD. L'objectif de notre étude était de comparer les bénéfices à long-terme de l'AGB et du RYGB sur la NAFLD au sein de la cohorte bariatrique lilloise (NCT : 01129297). Des biopsies hépatiques peropératoires ont été réalisées chez 1201 patients obèses consécutifs (48.5 ± 7.6 kg/m², 76% femme, 41 ± 11 ans) opérés d'une première chirurgie bariatrique dont RYGB (n=662) ou AGB (n=539). Au cours du suivi, des biopsies hépatiques percutanées ont été réalisées à 1 an (n=578, 47.2%) et à 5 ans (n=413, 68.9%). Les principaux paramètres métaboliques et histologiques (indice de masse corporelle (IMC), ratio AST/ALT, stéatose hépatique, et le score d'activité de la NAFLD (NAS)) ont été recueillis de façon prospective en préopératoire, à 1 an et à 5 ans. Au cours du suivi postopératoire, tous les paramètres biologiques et histologiques se sont améliorés avec la perte de poids (modèle mixte; visite (0,1 et 5 ans)): IMC ($p < 0,0001$), AST/ALT ratio ($p < 0,0001$), stéatose ($p < 0.0001$), NAS ($p < 0.0001$). L'amélioration de ces paramètres était observée après les deux types d'intervention mais était supérieure après RYGB (modèle mixte; visite (0,1 et 5 ans)*interventions (RYGB, AGB), $p < 0.0001$). Malgré l'ajustement sur la perte de poids, l'interaction entre la visite et le type d'intervention restait significative, illustrant ainsi l'impact métabolique du RYGB sur la NAFLD. L'amélioration de la stéatose et de l'inflammation hépatique chez les sujets obèses atteints de NAFLD était supérieure après RYGB qu'après AGB. Ainsi, le RYGB semble être l'intervention chirurgicale de choix de l'obésité morbide associée à la NAFLD sévère.

2.6. La rémission du diabète de type 2

Chez les patients obèses et diabétiques, l'un des effets les plus spectaculaires de la chirurgie est l'amélioration rapide de leur équilibre glycémique. Ces résultats sur l'amélioration, voire la rémission du DT2 après la chirurgie, ont été largement reproduits dans le monde. Plusieurs études contrôlées randomisées prospectives (RCT) ont maintenant confirmé que la chirurgie permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique que le traitement médical seul chez des patients obèses et diabétiques (Rubino et al., 2016). L'analyse de ces RCT montre une réduction de l'HbA1c de 2 % pour le traitement chirurgical contre 0,5 % pour le traitement médical ($P < 0,001$). Dans toutes ces études, l'HbA1c postopératoire était proche de 6 % dans le groupe chirurgie. Cependant, la majorité de ces essais n'ont examiné que des résultats compris entre 1 et 2 ans, et seulement quelques-uns ont examiné les résultats à 3 et 5 ans. La notion de « rémission » du DT2 s'est progressivement imposée pour refléter la normalisation des paramètres glucidiques en l'absence de traitement hypoglycémiant, observée chez de nombreux patients au décours de l'intervention. De nombreux RCT, avec un suivi compris entre 1 et 5 ans, ont montré un taux de rémission du DT2 allant de 30 à 63 %. Néanmoins, une récurrence du DT2 est classiquement observée chez près de 35 à 50 % des patients initialement en rémission. La durée du diabète (> 8 ans), le traitement par insuline et le mauvais contrôle glycémique préopératoire sont associés à un taux plus faible de rémission du DT2 voire de récurrence. Dans la grande majorité des cas, les patients opérés bénéficient néanmoins d'une amélioration substantielle de leur équilibre glycémique pendant au moins 5 ans. Ainsi, l'efficacité de la chirurgie sur le contrôle glycémique conduit actuellement les sociétés savantes à revoir les indications de la chirurgie et à élargir le traitement chirurgical aux patients dont le

diabète est mal contrôlé et dont l'IMC est compris entre 30 et 35 kg/m² (Rubino et al., 2016).

Aucun RCT n'a pour le moment comparé précisément les 4 types d'intervention actuellement recommandée. Cependant, le RYGB qui exclut une partie de l'estomac et de l'intestin proximal semble être l'intervention chirurgicale la plus efficace sur l'amélioration du métabolisme glucidique notamment chez les patients atteints de DT2. Initialement rapporté par Pories (Pories et al., 1992), cet effet métabolique spécifique et initialement inattendu du RYGB est maintenant bien établi. Dans une méta-analyse des résultats de DT2 après la chirurgie bariatrique, plus de 80% des patients diabétiques de type 2 étaient en rémission deux ans après le RYGB (Buchwald et al., 2009). Ces résultats ont été confirmés dans des RCT récents et ont montré la supériorité métabolique du RYGB sur l'équilibre glycémique postopératoire des sujets diabétiques opérés par rapport à l'AGA (Courcoulas et al., 2015) ou à la VSG (Schauer et al., 2014). Cet effet spectaculaire du RYGB sur l'amélioration de l'équilibre glycémique survient précocément et indépendamment de la perte de poids (Pories et al., 1995). De plus, cet effet est également plus important que celui attendu avec la simple perte de poids (Laferrere et al., 2008). Ces observations suggèrent que les réarrangements anatomiques de l'intestin proximal contribueraient directement à l'effet métabolique du RYGB.

3. La dérivation gastro-jéjunale en Y ou Roux-en-Y Gastric Bypass

L'idée de base de court-circuiter l'estomac, le duodénum et le jéjunum proximal pour le traitement de l'obésité sévère a été suggérée par Mason et Ito en 1969 (Mason and Ito, 1969). Cette opération a ensuite été affinée par Griffen et al., qui en a décrit les principes de base encore en usage aujourd'hui (Griffen et al., 1977). Comme illustré par la **figure 19**, le RYGB peut être divisé en quatre composantes distinctes : (i) une petite poche gastrique (30 ml ou moins) est réalisée le long de la petite courbure de l'estomac et séparée du reste de l'estomac et du tractus digestif supérieur ; (ii) le jéjunum proximal est ensuite sectionné à environ 50 cm du ligament de Treitz. La partie proximale du jéjunum en aval de la section est alors ascensionnée et anastomosée à la poche gastrique pour former l'anse alimentaire (AL). (iii) puis la partie distale du jéjunum en amont de la section forme l'anse biliaire (AB) et s'anastomose avec l'anse alimentaire à 150 cm de la petite poche gastrique pour former (iiii) l'anse commune (CL). Ainsi, après RYGB, les aliments ingérés passent directement de la petite poche gastrique à l'anse alimentaire. Puis les aliments se mélangent aux sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires dans l'anse commune.

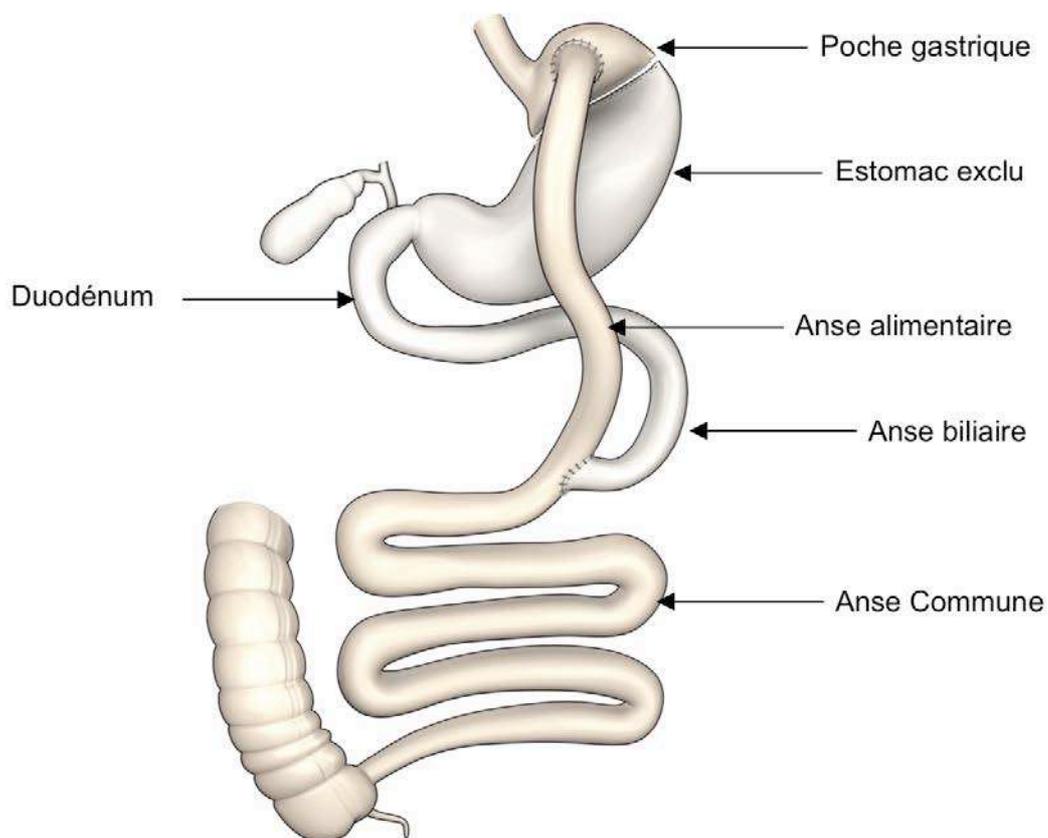


Figure 19. Image représentative du Roux-en-Y Gastric Bypass

4. Mécanismes impliqués dans l'homéostasie du glucose après RYGB

L'amélioration rapide et prolongée de l'équilibre glycémique avant toute perte de poids, après RYGB met en jeu un certain nombre de mécanismes complexes et intriqués et représente un champ expérimental de choix pour la recherche sur les mécanismes d'action de la chirurgie métabolique.

4.1. La restriction calorique

Par nature, toutes les interventions chirurgicales bariatriques entraînent une intense restriction calorique, dont le retentissement sur le métabolisme glucidique est bien documenté à court (Bradley et al., 2012) comme à long terme (Caiazzo et al., 2010). La restriction calorique et la perte de poids qui l'accompagne, entraînent une diminution majeure de l'insulino-résistance et une amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline qui se traduit par une plus grande efficacité de l'insuline dans le muscle et surtout dans le foie, organe critique du contrôle glycémique (**figure 20**) (Ferrannini and Mingrone, 2009).

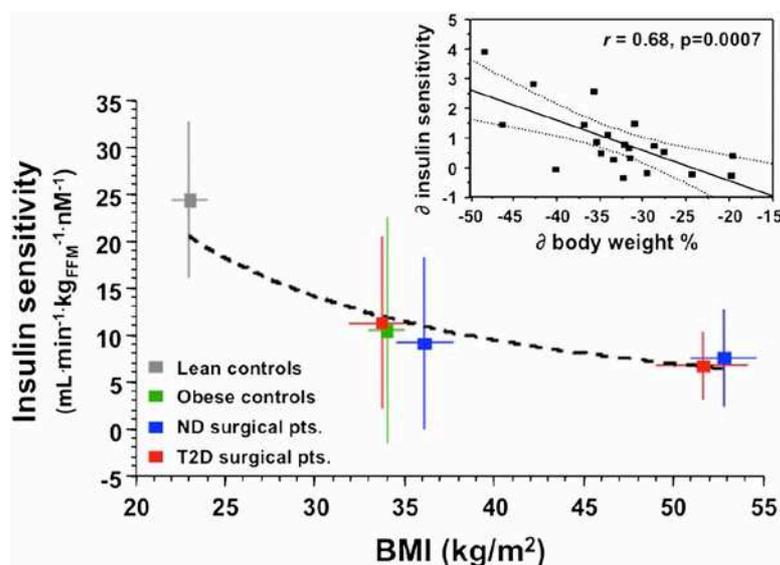


Figure 20. Relation entre la sensibilité à l'insuline et l'IMC chez des sujets sains, obèses et diabétique de type 2 avant et après la chirurgie (Camastra et al., 2013).

4.2. Modulation de la satiété

En plus de l'effet restrictif purement mécanique lié à la réduction du volume de l'estomac, le RYGB module également la satiété en modifiant la sécrétion inter et postprandiale d'hormones impliquées dans la régulation de la prise alimentaire.

Parmi ces hormones, la **ghréline** est une hormone peptidique sécrétée par l'estomac et libérée dans la circulation sanguine pour se lier au récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance (growth-hormone-secretagogue receptor, GHS-R). À ce jour, la ghréline est le seul facteur gastro-intestinal décrit comme capable d'augmenter l'appétit (**figure 21**). Les effets du RYGB sur la sécrétion de ghréline restent flous et la plupart des études sont limitées en matière de nombre de sujets. Cependant, il semblerait que le RYGB chez l'Homme diminue les concentrations de ghréline (Fruhbeck et al., 2004b). Cette diminution serait due à l'exclusion du fundus gastrique

entraînant ainsi une perte de contact entre les cellules de la muqueuse gastrique produisant la ghreline, et les aliments (Fruhbeck et al., 2004a). Des résultats similaires ont été également rapportés par d'autres équipes. En effet, Jacobsen et al. ont montré que les concentrations de ghreline chutait deux semaines après RYGB (Jacobsen et al., 2012). Cummings et al. ont montré qu'après RYGB, les fluctuations diurne et postprandiale des concentrations de ghreline étaient conservées. Cependant, l'aire sous la courbe sur 24h des concentrations de ghreline était diminuée (Purnell et al., 2007). Ces modifications de la sécrétion de ghreline semblent jouer un rôle important sur la perte de poids au long cours puisque dans une autre étude, Dirksen et al. ont montré que les patients, avec un bon résultat pondéral un an après la chirurgie, avaient une diminution plus importante des concentrations de ghreline, par rapport aux patients avec un mauvais résultat pondéral (Dirksen et al., 2013b).

Le **peptide YY** (PYY) est une hormone intestinale proche du neuropeptide Y sécrétée par les cellules L de l'intestin distal (iléon et surtout côlon) et exerce ses effets à travers la famille de récepteurs Y. Sa sécrétion est augmentée au cours des repas et est réduite par le jeûne. Le PYY possède de nombreux effets dans l'organisme comme la réduction de la vidange gastrique (Witte et al., 2009), la diminution de la sécrétion postprandiale d'insuline (Witte et al., 2009), la diminution de la mobilité du colon (Wang et al., 2010). Mais son rôle principal reste la régulation de l'appétit (**figure 21**) (Batterham et al., 2003). En effet, l'administration de PYY réduit la prise alimentaire chez les rongeurs et les humains (Batterham et al., 2002). Les individus obèses ont une sensibilité normale aux effets anorexigènes du PYY. Par ailleurs, les taux circulants de PYY ne sont pas augmentés chez les obèses, contrairement aux taux de leptine (Batterham et al., 2003), ce qui suggère que la libération de PYY n'est probablement pas impliquée dans la physiopathologie de l'obésité. Après RYGB, les

taux de PYY circulants sont augmentés, avec un effet évident 2 semaines après la chirurgie (Dirksen et al., 2013a; Jacobsen et al., 2012). Des modèles murins knock-out suggèrent que le PYY est un acteur important de la perte de poids après RYGB (Chandarana et al., 2011).

Dans le duodénum et le jéjunum proximal, lipides et protéines induisent la sécrétion de **cholécystokinine** (CCK) par les cellules I. Cette sécrétion active les afférences vagales via le récepteur CCK1 (Moriarty et al., 1997). La CCK agit sur la sécrétion des enzymes pancréatiques, le ralentissement de la vidange gastrique et la satiété. En effet, chez le rat et chez l'Homme, les antagonistes CCK1 augmentent la prise alimentaire, ce qui suggère un rôle physiologique de la CCK dans le contrôle de la prise alimentaire (Bi and Moran, 2002). Après RYGB, plusieurs études ont montré une augmentation des taux de CCK au cours de repas test chez l'Homme (Dirksen et al., 2013b; Jacobsen et al., 2012). Ces résultats restent néanmoins surprenants puisque le RYGB empêche la stimulation par les nutriments des cellules L en raison de l'exclusion duodénale. Cependant, il semble exister d'autres stimulants de la sécrétion de CCK comme les afférences vagales et/ou des facteurs présents dans la lumière intestinale (Liddle, 1995). D'autre part, la chirurgie pourrait augmenter la stimulation des cellules I dans la partie distale de l'intestin ou modifierait les cellules I du duodénum afin d'augmenter la sécrétion de CCK (Mendieta-Zeron et al., 2011; Ockander et al., 2003).

En plus de son effet incrétine, **le GLP-1** possède également une action centrale en interagissant avec les fibres nerveuses afférentes vagales. En effet, l'administration de GLP-1 semble activer des circuits neuronaux cérébraux qui agissent sur la satiété (**Figure 21**) (Abbott et al., 2005; Turton et al., 1996). Le GLP-1 augmenterait

également les dépenses énergétiques chez le rongeur (Turton et al., 1996) mais ces résultats sont moins clairs chez l'Homme (Dirksen et al., 2013b). Enfin le GLP-1 pourrait également modifier le choix des aliments avec une préférence accrue pour les aliments à faible pouvoir calorique chez le rat même si cet effet est moins franc chez l'homme (Bueter et al., 2011). Ainsi les analogues au GLP-1 et les inhibiteurs de l'enzyme de la dégradation du GLP-1 sont devenus des choix thérapeutiques intéressants dans la prise en charge médicale du DT2 et de l'obésité (Vilsboll et al., 2007; Wadden et al., 2013).

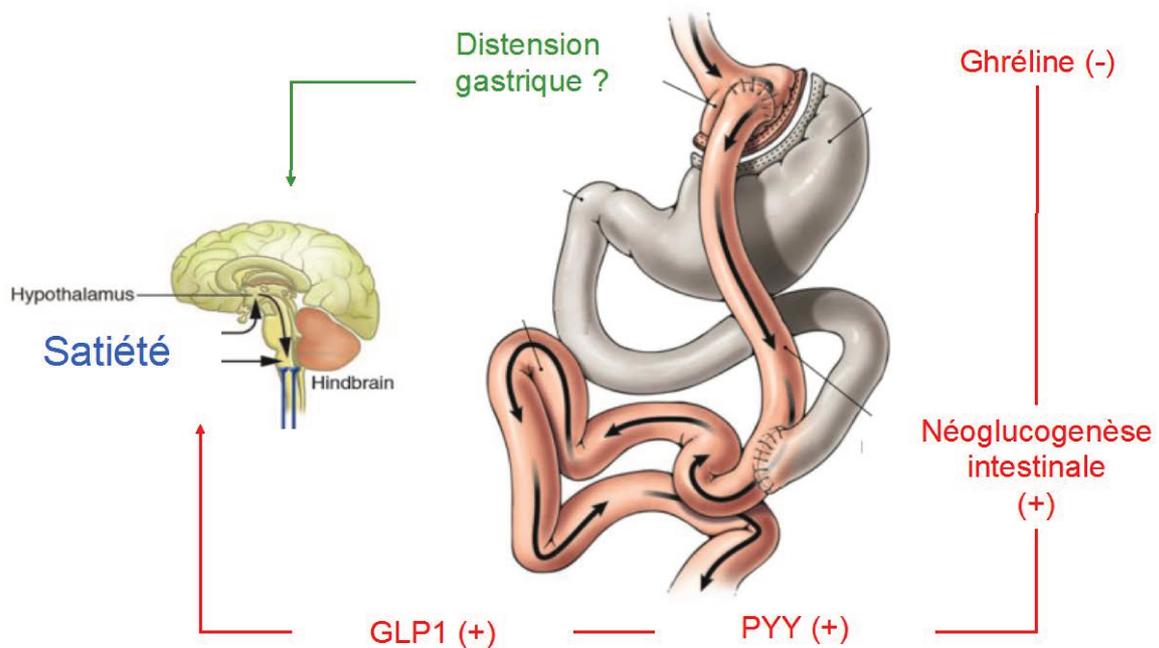


Figure 21. Mécanismes impliqués dans la modulation de la satiété

4.3. Modulation de la sécrétion de GLP-1

À la différence des interventions purement restrictives, le RYGB modifie, voire restaure la sécrétion postprandiale de l'insuline chez des patients atteints de DT2. Cette amélioration inattendue survient précocement après l'intervention et indépendamment de la perte de poids. Les effets bénéfiques de la chirurgie sur la modulation de l'appétit et l'homéostasie du glucose ont été grandement attribués à l'augmentation de la sécrétion postprandiale de GLP-1 (Holst and Madsbad, 2016). Après un RYGB, on observe une élévation largement supra physiologique du GLP-1 d'environ 300% (le Roux et al., 2007). La cause exacte de cette réponse postprandiale exagérée de GLP-1 reste débattue. Une augmentation adaptative du nombre et de la densité des cellules L ainsi que l'augmentation de la capacité de sécrétion de GLP-1 a été démontrée chez le rongeur et chez l'Homme (Hansen et al., 2013; le Roux et al., 2010). L'administration d'exendine 9 - 39, un antagoniste aux récepteurs au GLP-1, en préopératoire puis à 1 semaine, puis à 3 mois, démontre que la sécrétion d'insuline postprandiale dépend du GLP-1 (Shah et al., 2014). Une autre hypothèse pourrait néanmoins expliquer l'amélioration de l'insulinosécrétion. Il s'agit de la restauration de la masse de cellules β par prolifération, néoformation et/ou réduction de l'apoptose, favorisée par le rôle trophique du GLP-1 (Service et al., 2005). La survenue de rares, mais d'authentiques cas d'hyperinsulinisme postprandial après RYGB, pouvant conduire à des hypoglycémies symptomatiques et invalidantes, semble en faveur de cette théorie (**Cf article présenté pages 209**) (Raverdy et al., 2016).

Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study.

Raverdy V, **Baud G**, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantyghe MC, Caiazzo R, Pattou F.

Ann Surg. 2016 Nov;264(5):878-885.

Résumé :

Les hypoglycémies hyperinsulinémiques postprandiales (PHH) sont souvent rapportées après Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). En l'absence d'étude prospective, les déterminants cliniques et biologiques de la PHH restent peu clairs.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'incidence et les facteurs prédictifs de PHH après RYGB. Pour cela, nous avons inclus dans une étude de cohorte longitudinale, 957 patients opérés d'un RYGB. Nous avons analysé les résultats des tests de tolérance orale au glucose (OGTT) effectués habituellement avant la chirurgie, puis répétés à 1 et / ou 5 ans après la chirurgie. La PHH était définie comme une glycémie inférieure à 50 mg / dL et une insulïnémie plasmatique > 3 mU / L à 120 minutes au cours de l'OGTT. Nous avons calculé les indices validés pour la sensibilité à l'insuline (indice de Matsuda), la fonction des cellules β (insulinogenic index) et de la masse de cellules β (rapport C-peptide sur glucose) à partir des concentrations de glucose, d'insuline et de c peptide, mesurées pendant l'OGTT.

Les résultats de l'OGTT étaient disponibles chez tous les patients en préopératoire, puis chez 85,6% à 12 mois et 52,8% des patients à 60 mois. L'incidence des PHH était de 0,5% à l'inclusion, 9,1% * à 12 mois et 7,9% * à 60 mois après RYGB (*: $p < 0,001$). En analyse de régression logistique multivariée, la PHH après RYGB était associée de façon indépendante à un âge jeune ($p = 0,005$), une perte de poids plus importante ($p = 0,031$), une meilleure fonction des cellules β ($p = 0,002$) et une meilleure sensibilité à l'insuline ($p < 0,001$), mais pas avec la masse des cellules β ($p = 0,381$). Une bonne fonction des cellules β en préopératoire était un facteur prédictif indépendant de PHH après RYGB ($p = 0,04$).

En conclusion, l'incidence des PHH augmente significativement après RYGB, mais reste stable entre 1 et 5 ans. L'estimation de la fonction des cellules β avec un OGTT avant la chirurgie permet d'identifier les patients à risque de développer une PHH après RYGB.

4.4. Modulation de la sécrétion gastroduodénale de facteurs diabétogènes

L'exclusion du duodénum et du jéjunum proximal joue un rôle majeur dans l'amélioration de l'homéostasie du glucose après RYGB et a donné lieu à une théorie nommée théorie de l'intestin proximal ou « foregut hypothesis ». Dans un modèle de DT2, chez les rats Goto-Kakizaki opérés d'une dérivation gastro jéjunale, le passage des aliments directement dans l'intestin améliorait le contrôle glycémique indépendamment de la prise alimentaire ou de la perte de poids. De façon étonnante, cet effet était inhibé lorsque le passage duodénal était restauré (Rubino et al., 2006). Les résultats de cette étude suggèrent que le duodénum et le jéjunum proximal sécrèteraient des facteurs diabétogènes appelés « anti-incrélines » et interviendraient dans la physiopathologie du DT2. Dans une autre étude, Salinari et al. ont étudié l'effet des protéines issues du jéjunum de souris *db/db* et de sujets obèses et intolérants au glucose sur les voies de signalisation de l'insuline dans le muscle. Ils ont pu démontrer que ces protéines jéjunales étaient capables d'altérer les voies de signalisation de l'insuline dans le muscle et d'induire une insulino-résistance (Salinari et al., 2013). Récemment, Maffei et al. ont étudié l'effet de la dopamine produite par l'intestin sur la sécrétion d'insuline par les cellules β et leur prolifération. Les auteurs ont pu montrer que l'excursion postprandiale de la dopamine était superposable à celle observée pour les incrélines. Ces observations suggéreraient que la co-sécrétion par l'intestin de dopamine et d'incrétines serait impliquée dans les mêmes phénomènes physiologiques. Au cours d'expériences *in vitro*, ils ont pu en effet montrer que la dopamine exogène inhibait l'effet du GLP-1 et du GIP sur la sécrétion d'insuline par les ilots humains ou les cellules INS-1E et, avait un effet anti prolifératif sur la cellule β (Maffei et al., 2015). Récemment, une nouvelle hormone intestinale sécrétée par les cellules endocrines du cardia de l'estomac a été découverte chez la

drosophile, la Neuromédine U ou décréline (Alfa et al., 2015). Cette hormone est produite par l'estomac en réponse à la restriction calorique. Elle agit sur des récepteurs spécifiques NMURs (Neuromedin U receptors) présents à la surface des cellules pancréatiques en inhibant la sécrétion d'insuline. L'effet de l'exclusion du cardia induit par le RYGB sur la modulation de la sécrétion de cette hormone reste à déterminer.

4.5. Modification de la détection des nutriments par le duodénum et le jéjunum

Le passage des nutriments ingérés dans l'intestin active des mécanismes de détection qui affectent à la fois la production de glucose endogène et la prise alimentaire *via* un système de rétrocontrôle neuronal entre l'intestin et le cerveau (Lam, 2010). La détection du passage des nutriments dans l'intestin se fait à différents niveaux principalement par le duodénum et le jéjunum (Breen et al., 2013). La détection des nutriments ingérés par le duodénum agit comme un mécanisme de protection dans des conditions physiologiques normales en veillant à diminuer la production de glucose endogène (Breen et al., 2013). Cependant, ce mécanisme semble être dépassé lorsque l'apport calorique est trop important. En effet, chez les sujets obèses et diabétiques ce système de détection des nutriments échoue à diminuer la prise alimentaire et la production endogène de glucose (Breen et al., 2011). La détection des nutriments par le jéjunum est également importante dans la médiation de l'effet hypoglycémiant (par diminution de la production de glucose). Après RYGB, l'afflux des nutriments dans le jéjunum est accéléré. L'exclusion du duodénum et du jéjunum proximal chez des rats non obèses, traités par la streptozotocine et présentant un diabète sévère conduit à la normalisation rapide de la glycémie deux jours après la chirurgie (Breen et al., 2012). Cette étude supporte l'idée que la détection jéjunale des

nutriments joue un rôle-clé dans le contrôle glycémique après chirurgie en réduisant la production endogène de glucose par le foie via un réseau neuronal entre l'intestin, le cerveau et le foie.

4.6. Rôle des acides biliaires

Les acides biliaires sont également importants dans la régulation du métabolisme du glucose (Tailleux et al., 2015). Après RYGB, la concentration d'acides biliaires totaux est augmentée à jeun et en postprandial (Dutia et al., 2015) chez l'Homme et chez le rat (Osto et al., 2015). Les mécanismes impliqués dans cette augmentation du pool des acides biliaires ne sont pas encore totalement élucidés et comprennent l'augmentation de la synthèse et de la réabsorption intestinale des acides biliaires, la diminution de l'excrétion fécale et de leur captation par le foie au cours du cycle entéro-hépatique. Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie et stockés dans la vésicule biliaire puis largués dans le duodénum lors du passage des aliments. Les acides biliaires se mélangent ensuite aux sécrétions pancréatiques exocrines et aux nutriments pour favoriser l'absorption des lipides. Après RYGB, les acides biliaires passent dans le duodénum et se mélangent avec les aliments uniquement dans la partie distale de l'intestin ou anse commune, diminuant ainsi l'absorption des graisses. En plus de leur rôle dans l'absorption, les acides biliaires sont également des ligands endogènes de nombreux récepteurs des entérocytes comme le récepteur nucléaire Farnesoid X Receptor (FXR) et le récepteur transmembranaire couplé à une protéine G (TGR5) (Schaap et al., 2014). A travers différentes voies de signalisation, les acides biliaires régulent le métabolisme glucidique, le métabolisme lipidique ainsi que leur synthèse et leur concentration dans la circulation entéro-hépatique (**figure 22**). Ainsi, l'activation de TGR5 stimule la sécrétion des incrétines telles que le GLP-1 ou le GIP

par les cellules endocrines intestinales (Thomas et al., 2009). D'autre part, l'activation de FXR stimule la sécrétion du FGF19 dans la circulation entéro-hépatique. Ce dernier inhibe la néoglucogénèse hépatique et diminue l'insulino-résistance (Thomsen et al., 2013). Des études ont en effet montré que chez des patients diabétiques en rémission après RYGB, la concentration systémique de FGF19 était augmentée (Gerhard et al., 2013). Enfin, des études récentes chez le rongeur ont montré que les effets métaboliques du RYGB pouvaient être reproduits en dérivant la bile directement dans la partie distale de l'intestin (Flynn et al., 2015; Goncalves et al., 2015; Kohli et al., 2013).

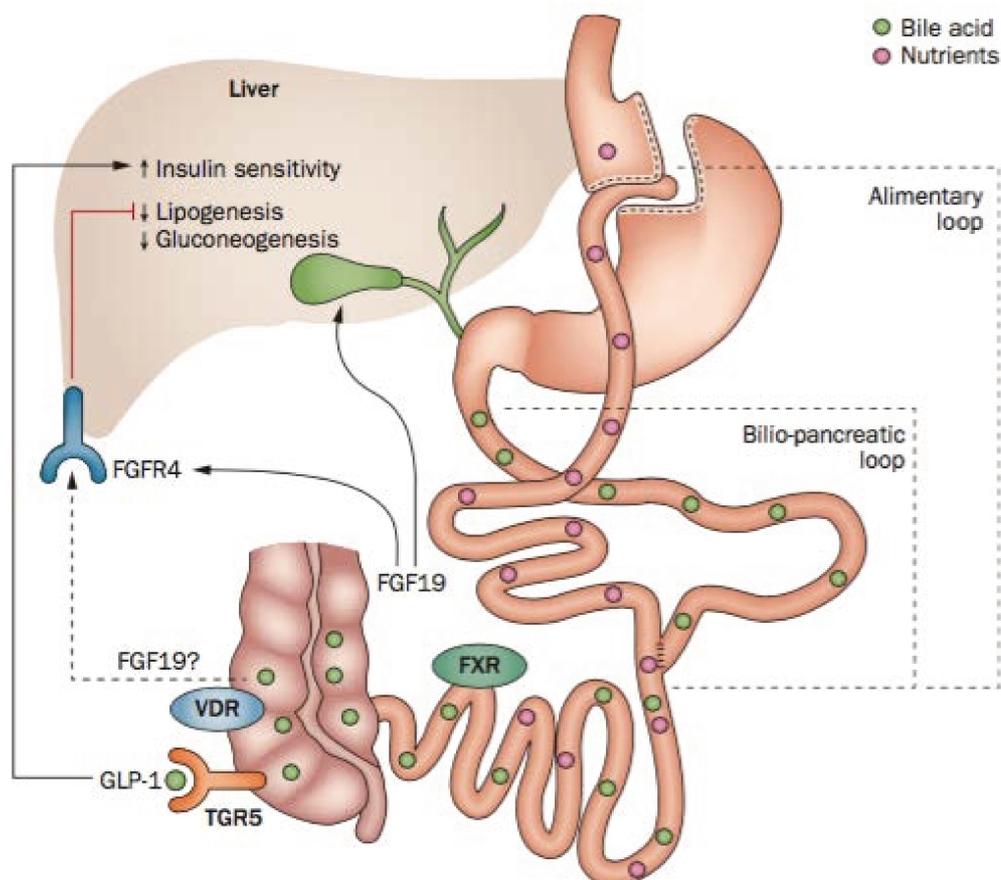


Figure 22. Effets de l'activation des récepteurs des acides biliaires TGR5 et FXR après RYGB (Schaap et al., 2014).

4.7. Le microbiome intestinal

Plusieurs études ont montré que le RYGB modifiait le spectre de la flore intestinale et diminuait ainsi la capacité de celle-ci à transformer la nourriture en énergie (Tremaroli et al., 2015). Une étude a également montré que l'abondance de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* était diminuée chez les patients DT2 obèses et augmentait après la chirurgie. Or, Les faibles quantités de *Faecalibacterium prausnitzii* sont corrélées à des marqueurs inflammatoires. Ces résultats suggèrent que le microbiote peut contribuer à l'amélioration du DT2 après RYGB en modulant l'inflammation systémique (Furet et al., 2010). Des expériences originales de transplantation chez des souris de microbiote issu du caecum de souris opérées d'un RYGB ont montré une diminution de l'adiposité et une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les souris transplantées (Liou et al., 2013). Après RYGB, l'augmentation de la sécrétion de GLP-1 et de FGF19 pourrait être due à la modification par le microbiote du profil des acides biliaires ou des acides gras à chaînes courtes. Cependant, la relation entre la modification du microbiote intestinal et un meilleur contrôle de la glycémie après la chirurgie bariatrique n'a pas encore été élucidée jusqu'à présent (Karlsson et al., 2013a).

4.8. Modulation du métabolisme intestinal du glucose

La production endogène de glucose est une fonction physiologique majeure dans la régulation de la glycémie. Au cours des périodes inter prandiales et/ou en période de jeûne, l'homéostasie du glucose est maintenue par l'organisme grâce à la production endogène de glucose par trois tissus glucoformateurs : le foie, le rein et l'intestin. Prenant place en premier lieu dans le foie, cette production est assurée par la dégradation première des stocks de glycogène puis par la néoglucogenèse dans le

foie, les reins et l'intestin. La néoglucogenèse semble être un mécanisme important de l'amélioration de la tolérance au glucose après RYGB. Il a été rapporté, dans un modèle de souris obèses que la néoglucogenèse intestinale était augmentée chez des souris opérées d'une dérivation gastro jéjunale (Troy et al., 2008). Dans ce montage chirurgical, l'intestin proximal est exclu et les aliments passent directement dans l'iléon distal. Ces souris opérées présentaient une augmentation de l'expression de la G6Pase et de la PEPCKc dans le jéjunum distal et l'iléon. Cette surexpression se traduisait par une augmentation de la libération de glucose dans la veine porte (Troy et al., 2008). Cet effet était inhibé chez les souris déficientes pour le gène codant pour le transporteur GLUT2 mais également chez les souris ayant eu une dénervation vagale (Troy et al., 2008). Ces résultats suggèrent que la production endogène de glucose par l'intestin *via* la néoglucogenèse agit sur des récepteurs au glucose localisés dans la veine porte. Ces récepteurs activent des branches nerveuses afférentes du nerf vague entraînant ainsi une perte de poids et une amélioration de l'équilibre glycémique. Dans une étude récente chez la souris, le passage de la bile directement dans l'iléon distal provoquait une diminution de la production endogène de glucose par le foie tandis que la néoglucogenèse était augmentée dans le segment intestinal dépourvu de bile (Goncalves et al., 2015).

Les modifications anatomiques du tractus gastro-intestinal induites par le RYGB entraînent des modifications histologiques, notamment au niveau de l'anse alimentaire. En effet, des études chez le rat et chez l'Homme ont montré que le RYGB induit une hyperplasie et une hypertrophie de la muqueuse intestinale au niveau de l'anse alimentaire (Cavin et al., 2016a; Saeidi et al., 2013). Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer ces modifications comme le passage d'aliments non digérés (Hansen et al., 2013; Mumphrey et al., 2013) puisque exclus des sécrétions

biliaires et pancréatiques ou encore la sécrétion par l'iléon distal de facteurs comme le GLP-2 (Glucagon-like peptide-2) qui pourrait avoir une action trophique sur la muqueuse intestinale (Sigalet et al., 2006). L'hypertrophie de la muqueuse intestinale au niveau de l'anse alimentaire s'accompagne d'une augmentation des besoins énergétiques cellulaires. La cellule va donc augmenter l'absorption du glucose endogène présent dans la circulation sanguine en augmentant l'expression membranaire du transporteur passif au glucose GLUT1 au niveau de sa membrane basolatérale (Saeidi et al., 2013). Ces résultats ont été récemment confirmés, chez l'Homme après RYGB, grâce à l'utilisation de l'imagerie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie. En effet, l'injection [18F]-fluorodeoxyglucose montrait une fixation anormale du traceur en regard de l'anse alimentaire (**figure 23**) (Cavin et al., 2016a). Ainsi, la reprogrammation du métabolisme intestinal du glucose dans l'anse alimentaire et l'augmentation de l'absorption du glucose endogène représentent de nouvelles voies d'élimination du glucose par l'intestin contribuant à l'amélioration du contrôle glycémique après RYGB. Cependant, les raisons d'un tel changement métabolique restent encore à confirmer (Berthoud, 2013).

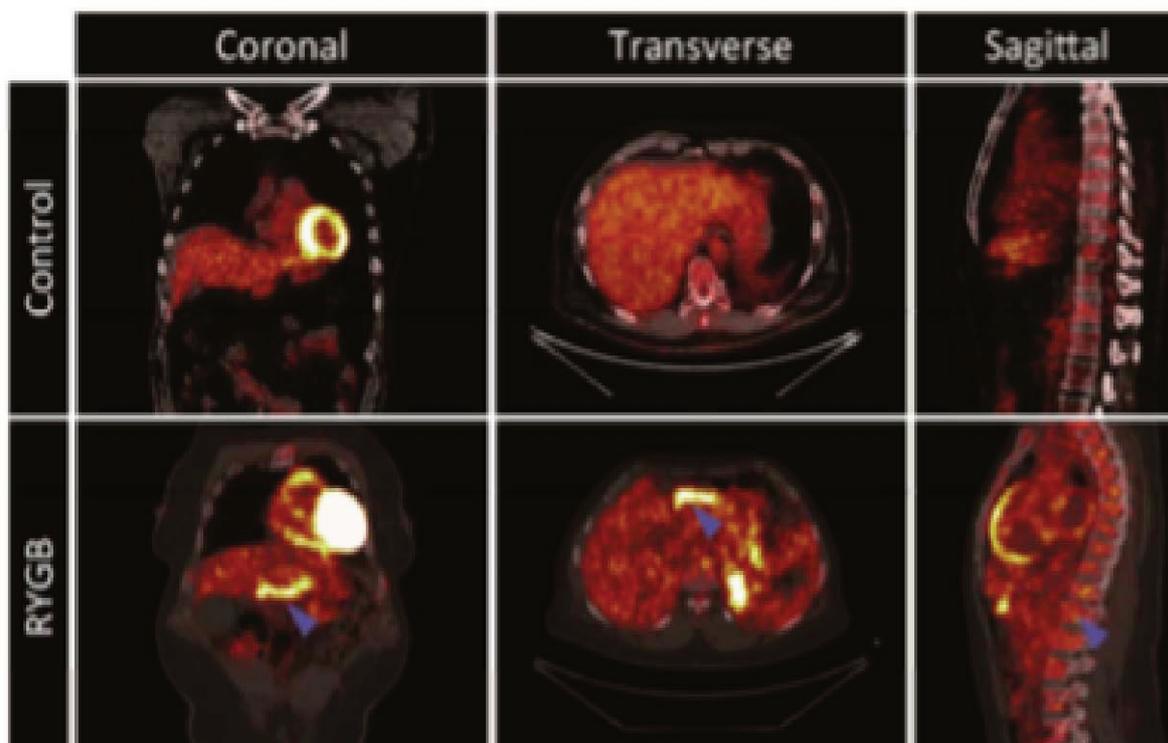


Figure 23. Augmentation de la consommation de glucose par l'anse alimentaire après RYGB chez l'Homme par tomographie par émission de positon après l'injection de [18F]- fluorodeoxyglucose (Cavin et al., 2016a).

4.9. Modulation de l'absorption intestinale postprandiale du glucose

Le RYGB a été initialement conçu pour créer une malabsorption des nutriments par la dérivation des sécrétions bilio pancréatiques du circuit alimentaire. Cependant, les patients opérés ne présentent que peu de signes cliniques de malnutrition, ce qui suggère que la malabsorption ne joue pas un rôle majeur après RYGB. On estime néanmoins chez l'Homme que la malabsorption réduit l'absorption des nutriments de 6% cinq mois après RYGB et de 11% 14 mois après RYGB (Odstroil et al., 2010). Cette malabsorption semble toucher principalement les lipides et les vitamines (Nestoridi et al., 2012; Shin et al., 2012; Stylopoulos et al., 2009; Zechner et al., 2013). Concernant les carbohydrates, beaucoup s'accordent à dire que la malabsorption n'intervient pas ou peu dans l'amélioration de l'équilibre glycémique après RYGB (Frikke-Schmidt and Seeley, 2016). En effet, dans une étude récente, Cavin et al. ont montré, en étudiant les changements du métabolisme intestinal du glucose induits par le RYGB chez le rat, que l'expression des ARNm codant pour les transporteurs intestinaux au glucose (SGLT1 et GLUT 1-5) était conservée dans les différents segments intestinaux (Cavin et al., 2016a). Ils ont pu démontrer *in vitro* grâce à l'utilisation de « ussing chambers » que l'absorption intestinale du glucose était conservée notamment dans l'anse alimentaire. Chez l'Homme, plusieurs études suggèrent même, que l'absorption du glucose est accélérée plutôt que diminuée après RYGB (Rodieux et al., 2008). Grâce à des biopsies endoscopiques de la muqueuse intestinale de l'anse alimentaire après RYGB, Nguyen et al. ont montré que la quantité d'ARNm codant pour SGLT1 dans les entérocytes était augmentée. Ils ont pu également observer une augmentation de l'absorption intestinale du 3-O-méthylglucose (Nguyen et al., 2014). Cependant, les nutriments ingérés se déplacent rapidement à travers l'anse alimentaire et atteignent l'anse commune en seulement

quelques minutes. Ainsi, les études *in vivo* ne peuvent guère distinguer la contribution spécifique de l'AL et de la CL à l'homéostasie du glucose au cours des tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale (Falken et al., 2011). A l'inverse, un certain nombre d'études chez le rongeur ont montré une diminution de l'absorption intestinale du glucose. En effet, dans une étude chez le rat, Stearns et al. ont démontré que l'absorption intestinale du glucose était diminuée dans l'anse alimentaire malgré la conservation de l'expression de l'ARNm codant pour SGLT1 dans les entérocytes. Les auteurs ont donc conclu à des modifications probablement post transcriptionnelles de l'ARNm codant pour SGLT1 (Stearns et al., 2009). Des données plus cohérentes ont été obtenues chez la souris, où la dérivation duodéno-jéunale était associée à une diminution l'absorption du glucose, une diminution de la quantité de l'ARNm codant pour SGLT1 et une diminution de l'expression de la protéine SGLT1 au niveau de l'anse alimentaire (Yan et al., 2013). Dans un autre modèle de rat obèse traité par la streptozotocine, la dérivation duodéno-jéunale, améliorait la tolérance au glucose par une diminution de 50% de l'absorption intestinale du glucose par SGLT1 (Jurowich et al., 2013). Enfin, la production de calories fécales accrues, observée chez les rats après RYGB, serait également en faveur d'une diminution de l'absorption intestinale des glucides ingérés (Saeidi et al., 2012). Dans notre service, nous avons étudié l'évolution de la glycémie dans les 4 premiers jours qui ont suivi l'intervention chez 153 patients obèses sévères et diabétiques de type 2 opérés d'un RYGB ou d'une VSG. Nous avons pu observer une diminution rapide de la glycémie au cours des 2 premiers jours postopératoires en raison de l'intense restriction calorique infligée aux patients (Baptiste Clerquin, Thèse de Médecine 2012). Puis, après la reprise progressive de l'alimentation, nous avons pu observer une réascension plus importante de la glycémie postprandiale après VSG qu'après RYGB (**figure 24**). Ces résultats

suggèrent que d'autres mécanismes se mettent en place précocement après l'intervention et seraient impliqués dans l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique postopératoire après RYGB au-delà de la simple restriction calorique.

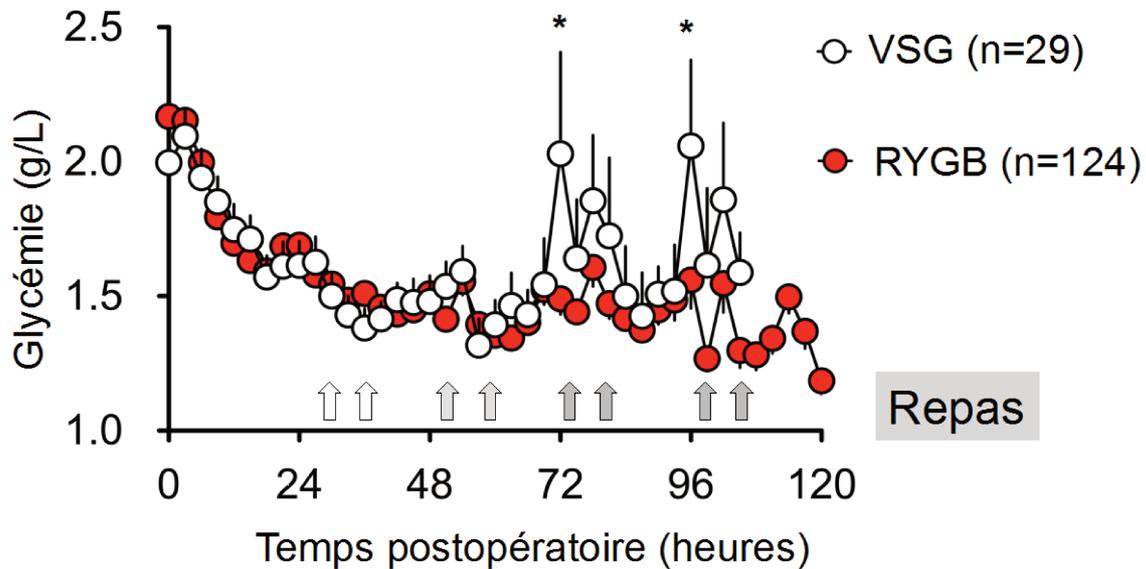


Figure 24. Évolution de la glycémie postopératoire mesurée toutes les 3 heures chez des patients obèses sévères et diabétiques de type 2 opérés d'un RYGB ou d'une VSG (Baptiste Clerquin, Thèse de Médecine 2012).

Dans une autre étude, notre équipe a comparé les résultats métaboliques du RYGB (n = 26) à la restriction calorique seule obtenue grâce à l'AGA (n = 20) chez des patients obèses et diabétiques de type 2. Pour cela, nous avons mesuré la réponse glycémique postprandiale, ainsi que l'absorption intestinale du D-xylose au cours d'un repas mixte en l'absence de médicament antidiabétique. Cela a été réalisé avant l'intervention chirurgicale et en postopératoire après une perte de poids équivalente entre les 2 groupes correspondant à 10 % du poids corporel initial. Nous avons pu observer que la réponse glycémique postprandiale était inchangée après l'AGA, mais qu'elle était diminuée de façon significative après RYGB, indépendamment de la perte

de poids (Figure 16). Cette diminution de la réponse glycémique postprandiale coïncidait avec une réduction de l'absorption intestinale du D-xylose (**figure 25**). Ainsi, l'ensemble de ces données suggère que la diminution de l'absorption intestinale des glucides semble jouer un rôle central dans les effets métaboliques du RYGB et la rémission du DT2.

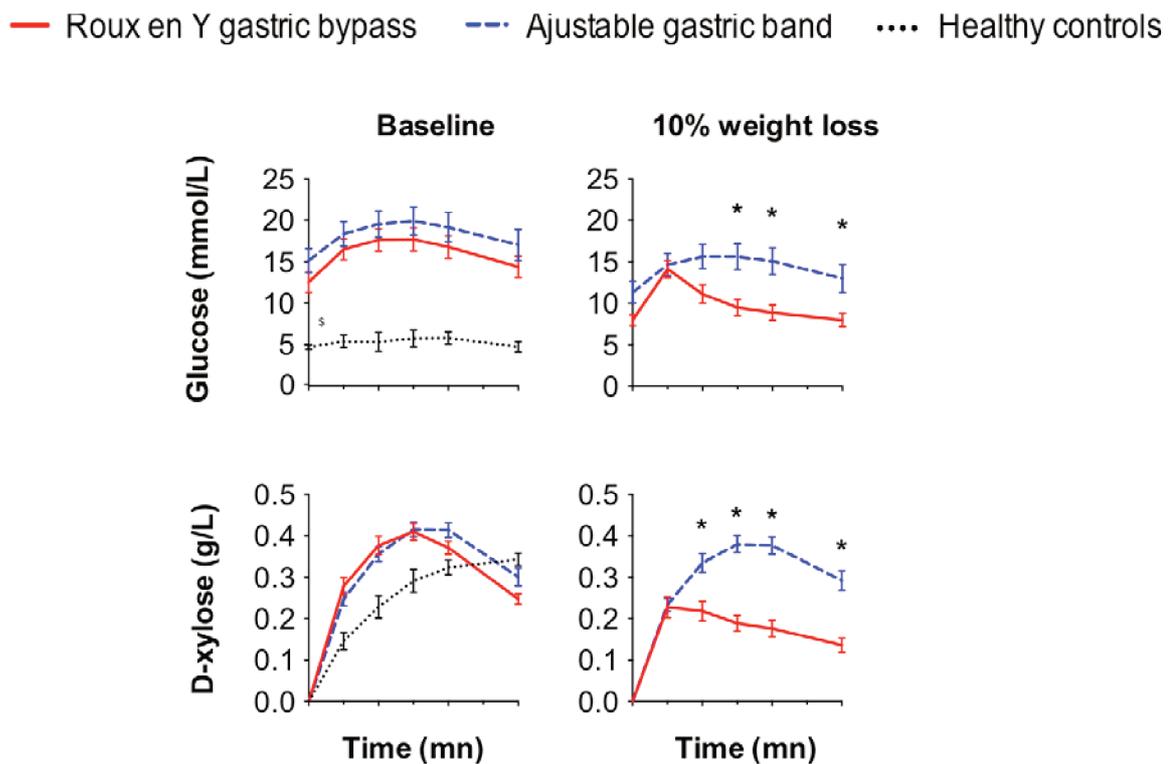


Figure 25. Evolution des concentrations sanguines de glucose et plasmatiques de D-xylose au cours d'un repas mixte chez des patients obèses et diabétique opérés soit d'un RYGB (rouge) (n= 26) ou d'un AGA (bleu) (n = 20) avant la chirurgie et à 10 % de perte de poids.

4.10. Conclusion

La chirurgie bariatrique est un traitement efficace de l'obésité et du DT2 (Sjostrom, 2013). Le RYGB en excluant une partie de l'estomac, du duodénum et du jéjunum proximal améliore le métabolisme du glucose plus rapidement (Hickey et al., 1998) et de façon plus importante qu'attendu avec la même perte de poids (Laferrere et al., 2008). Ainsi, le court-circuit de l'intestin proximal semble contribuer directement à l'amélioration de l'homéostasie du glucose. Un des mécanismes proposés est la réponse postprandiale de GLP-1 et l'amélioration de la fonction des cellules β pancréatiques (Jorgensen et al., 2013). D'autres auteurs ont également évoqué une diminution de la sécrétion de protéines diabétogènes par le duodénum (Rubino et al., 2006; Salinari et al., 2013) ou la modulation des signaux neuronaux issus du jéjunum intervenant dans la régulation glycémique (Breen et al., 2012). Certains ont incriminé la modulation du métabolisme du glucose dans l'anse alimentaire. Les mécanismes impliqués comprennent la diminution de l'absorption du glucose par SGLT1 (Stearns et al., 2009), l'augmentation de la néoglucogenèse intestinale et la détection portale du glucose (Troy et al., 2008) ou une augmentation du captage du glucose circulant via GLUT1 (Cavin et al., 2016a; Saeidi et al., 2013). Des études récentes chez le rongeur ont montré que les effets métaboliques du RYGB pouvaient être reproduits en dérivant directement la bile dans l'intestin distal (Flynn et al., 2015; Goncalves et al., 2015).

IV. Objectifs

L'analyse de la littérature indique une influence particulière du RYGB sur l'équilibre glycémique postprandial (Camastra et al., 2013; Laferrere et al., 2008; Magkos et al., 2016). Cependant, tous les mécanismes décrits jusque-là ne peuvent expliquer intégralement le phénotype postprandial du glucose. Le rôle de l'absorption intestinale du glucose reste controversé (**figure 26**) (Frikke-Schmidt and Seeley, 2016). Pourtant, des données expérimentales et cliniques présentées précédemment suggèrent que la modulation de l'absorption intestinale du glucose aurait un effet métabolique après RYGB. Au cours de cette thèse, nous avons tout d'abord cherché à déterminer le rôle respectif des différentes anses intestinales qui composent le RYGB sur le métabolisme postprandial du glucose. Pour cela, nous avons utilisé un modèle de RYGB chez le grand mammifère : le miniporc de type Göttingen non obèse non diabétique afin de répondre à la question posée. À l'aide de ce modèle, nous avons pu explorer spécifiquement le rôle des différents segments intestinaux qui composent le RYGB dans l'absorption intestinale du glucose. Nous avons pu également préciser l'effet de l'exclusion biliaire sur le cotransport actif sodium / glucose. Enfin, nous avons voulu confronter nos résultats expérimentaux obtenus aux avancées pharmacologiques récentes visant à moduler la fonction de ces cotransporteurs sodium / glucose dans la prise en charge médicale du DT2.

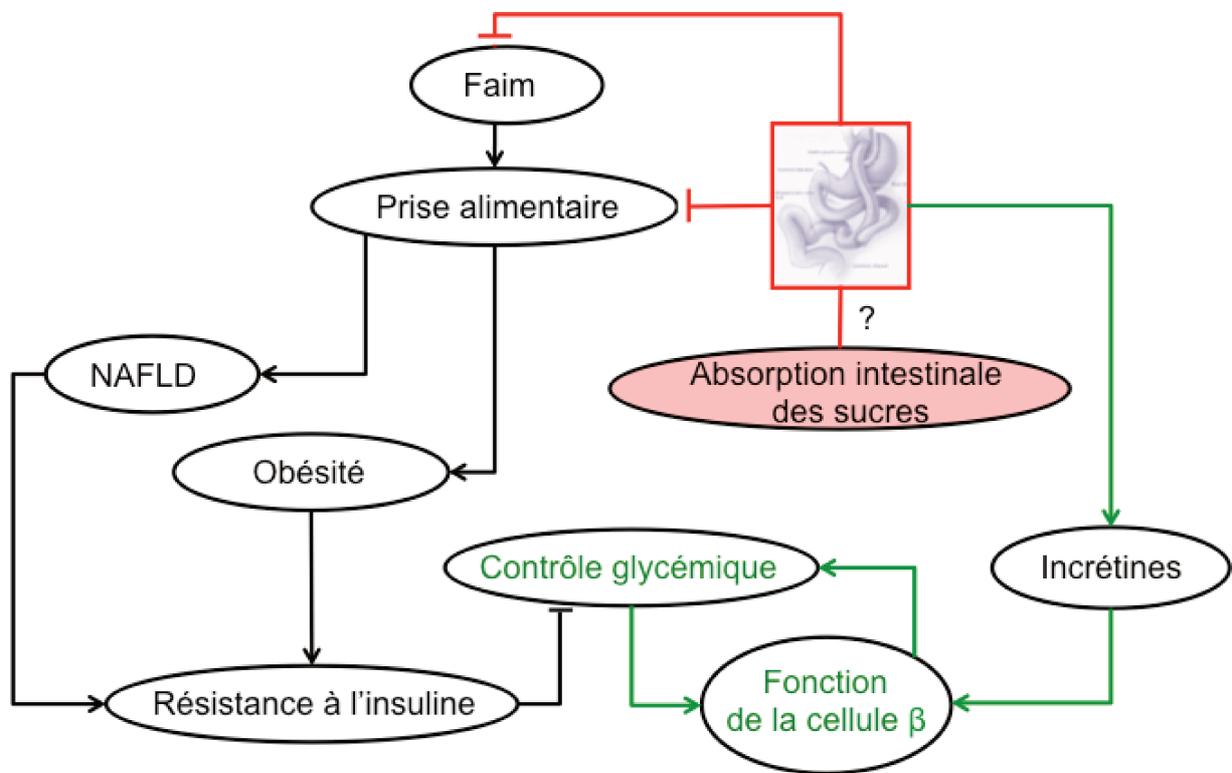


Figure 26. Principaux mécanismes connus impliqués dans l'amélioration de l'homéostasie du glucose après RYGB.

Approches méthodologiques et résultat

I. Le modèle de RYGB chez le miniporc

Le modèle murin est le plus sollicité pour l'étude des mécanismes impliqués dans l'amélioration de l'homéostasie du glucose après RYGB. Cependant, la reproduction rigoureuse des montages chirurgicaux y est impossible tout comme la plupart des évaluations physiologiques complexes qui font appel à l'analyse de nombreux échantillons sanguins d'obtention ardue chez le petit animal. Les résultats demeurent par conséquent difficilement transposables à l'Homme.

Quelques équipes ont commencé à développer des modèles expérimentaux de RYGB chez le grand mammifère, notamment chez le miniporc type Göttingen, pour se rapprocher au mieux des conditions rencontrées chez l'Homme (Flum et al., 2007). Cette espèce est utilisée depuis plusieurs années comme modèle expérimental préclinique, tant pour sa petite taille, qui permet l'entretien et le transport d'animaux adultes, que par son métabolisme glucidique, qui est proche de celui de l'Homme (Renner et al., 2016). L'étude de nouvelles thérapeutiques à partir de ce modèle animal a ainsi été développée au sein de notre laboratoire pour nos recherches sur la greffe d'îlots de Langerhans (Caiazzo et al., 2007; Hubert et al., 2005; Pattou et al., 1995; Sterkers et al., 2013). Depuis plus de 5 ans, notre laboratoire a développé un modèle de RYGB chez le miniporc non obèse non diabétique. La technique chirurgicale est identique à celle réalisée chez l'Homme par laparotomie. Celle-ci consiste en un agrafage linéaire de l'estomac afin de confectionner une poche gastrique de 30 mL environ. Puis le jéjunum proximal est sectionné à 70 cm de l'angle de Treitz. Le jéjunum en amont de la section est ascensionné et anastomosé manuellement à la petite poche gastrique pour former l'anse alimentaire (AL). Enfin, l'anse biliaire (BL) est anastomosée manuellement à

l'anse alimentaire à 150 cm de la poche gastrique pour former l'anse commune (CL) (figure 27).

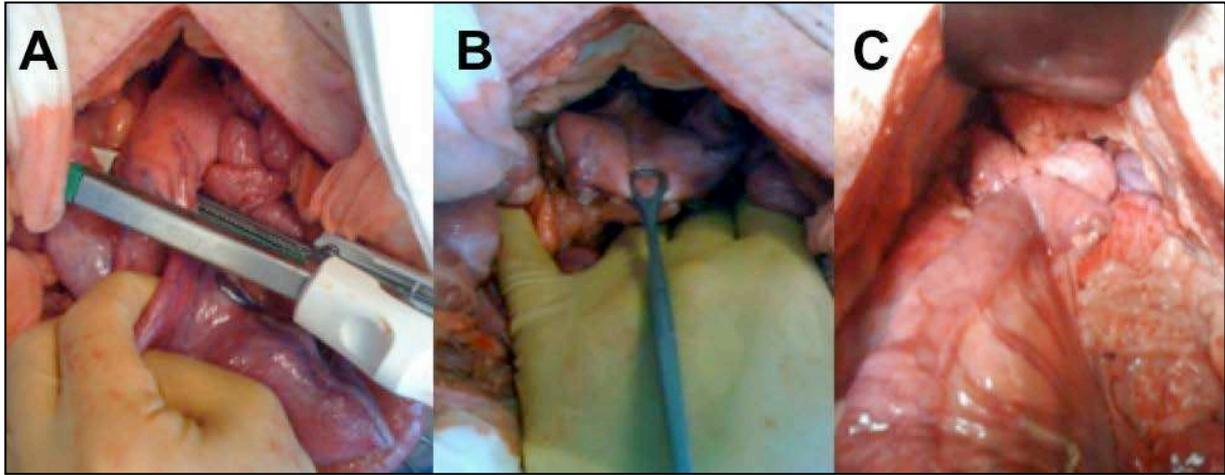


Figure 27. Photos per opératoire au cours de la réalisation d'un RYGB chez le miniporc : (A) Section agrafage de l'estomac, (B) Poche gastrique avant anastomose, (C) Anastomose gastro-jéjunale (Verhaeghe et al., 2014).

Dans une première étude, nous avons montré la faisabilité et la reproductibilité de ce modèle (Verhaeghe et al., 2014). Par ailleurs, nous avons également démontré que ce modèle de RYGB chez le miniporc non obèse non diabétique reproduisait les mêmes modifications hormonales que celles qui sont observées chez l'Homme obèse avec notamment une augmentation de la sécrétion postprandiale d'insuline et de GLP-1.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons tout d'abord cherché à déterminer quelle longueur d'anse intestinale se rapprochait au mieux du montage chirurgical réalisé chez l'Homme. En effet, même si elle présente une grande variabilité inter individuelle, la longueur de l'intestin grêle mesure environ 6 mètres chez l'Homme (Hounnou et al., 2002) et environ 9 mètres chez le miniporc (Vodovar et al., 1964).

Pour cela, nous avons comparé deux types de montage chirurgical : le RYGB avec une longue CL (Long CL) et une anse alimentaire courte mesurant 1,5 mètre et le RYGB avec une courte CL (Short CL) mesurant 1,5 mètre et une anse alimentaire longue (**figure 28A**). À 15 jours de l'intervention, nous avons réalisé des repas mixtes contenant du D-xylose afin d'étudier le métabolisme glucidique postprandial du glucose à perte de poids égale entre les 2 groupes (**figure 28B**). Nous avons pu observer que la réponse glycémique postprandiale du glucose était diminuée dans le groupe Short CL par rapport au Long CL (**figure 28C**). Cette diminution de la réponse postprandiale du glucose dans le groupe Short CL s'accompagnait d'une diminution de l'absorption intestinale du D-xylose, malgré une surface identique d'intestin en contact avec les aliments ingérés (**figure 28D**), et d'une diminution des concentrations plasmatiques postprandiales d'insuline (**figure 28E**) et de GLP-1 (**figure 28F**). Grâce à cette étude préliminaire, nous avons pu obtenir deux modèles de RYGB chez le miniporc, l'un « hypermétabolique » avec une réponse insulinaire et en GLP-1 exagérée, correspondant au RYGB avec une longue CL, et un RYGB malabsorptif correspondant RYGB avec une courte CL qui se rapproche plus de celui réalisé chez l'Homme.

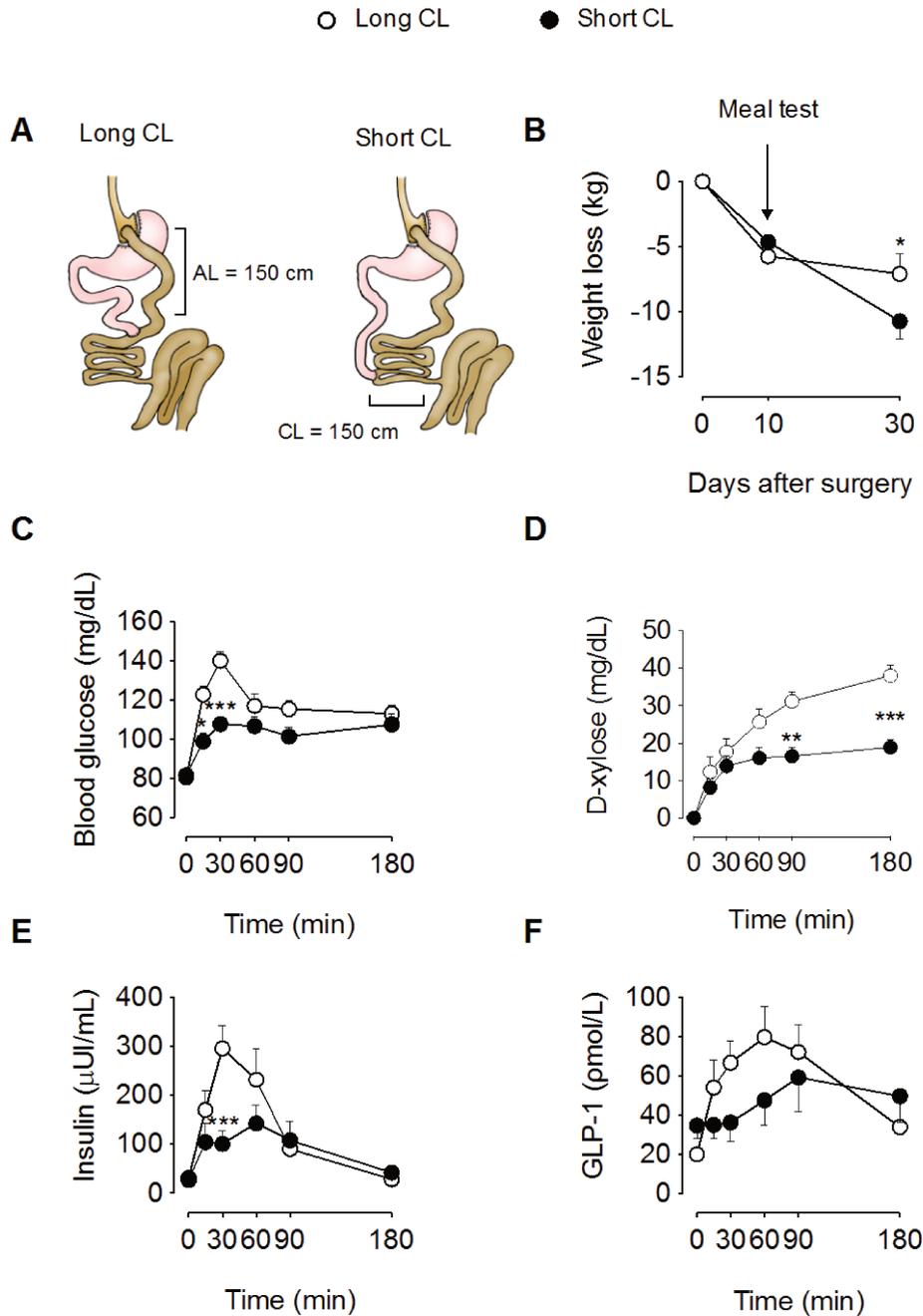


Figure 28. Le raccourcissement de la CL diminue l'excursion postprandiale du glucose. (A) Schéma représentatif du long CL RYGB et du court CL RYGB. (B) Évolution de la perte de poids après un court CL et un long CL RYGB. t-test; * $P < 0,05$. (C) Évolution des concentrations sanguines de glucose, (D) des concentrations plasmatiques de D-xylose, (E) d'insuline et (G) de GLP-1 au cours d'un repas mixé après un long CL RYGB (cercle blanc) et après un court-CL RYGB (cercles noir). Two way ANOVA et Bonferroni post-hoc test; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$; (Short CL $n = 8$, Long CL, $n = 6$).

Dans une autre étude publiée récemment en collaboration avec le laboratoire INSERM 1011 du Professeur Bart Staels, nous nous sommes intéressés aux modifications des acides biliaires après RYGB (**Cf article présenté pages 211**) (Spinelli et al., 2016). Pour cela, nous avons comparé les différentes espèces d'acides biliaires chez l'Homme, le rat et le miniporc, avant et après RYGB. Ainsi, nous avons montré que le RYGB chez l'Homme, augmentait d'environ trois fois la concentration plasmatique des acides biliaires libres totaux par rapport aux concentrations préopératoires. Cette augmentation de la concentration plasmatique des acides biliaires libres totaux était également observée chez le miniporc non obèse et non diabétique (**figure 29**). Cependant, on observait aussi une augmentation de la concentration des acides biliaires glycoconjugués plus importante chez le miniporc, que chez l'Homme.

Au total, l'ensemble de ces études démontre que le RYGB chez le miniporc est un modèle expérimental unique reproductible, à la physiologie proche de celle de l'Homme, permettant d'explorer les mécanismes impliqués dans l'amélioration de l'équilibre glycémique après la chirurgie.

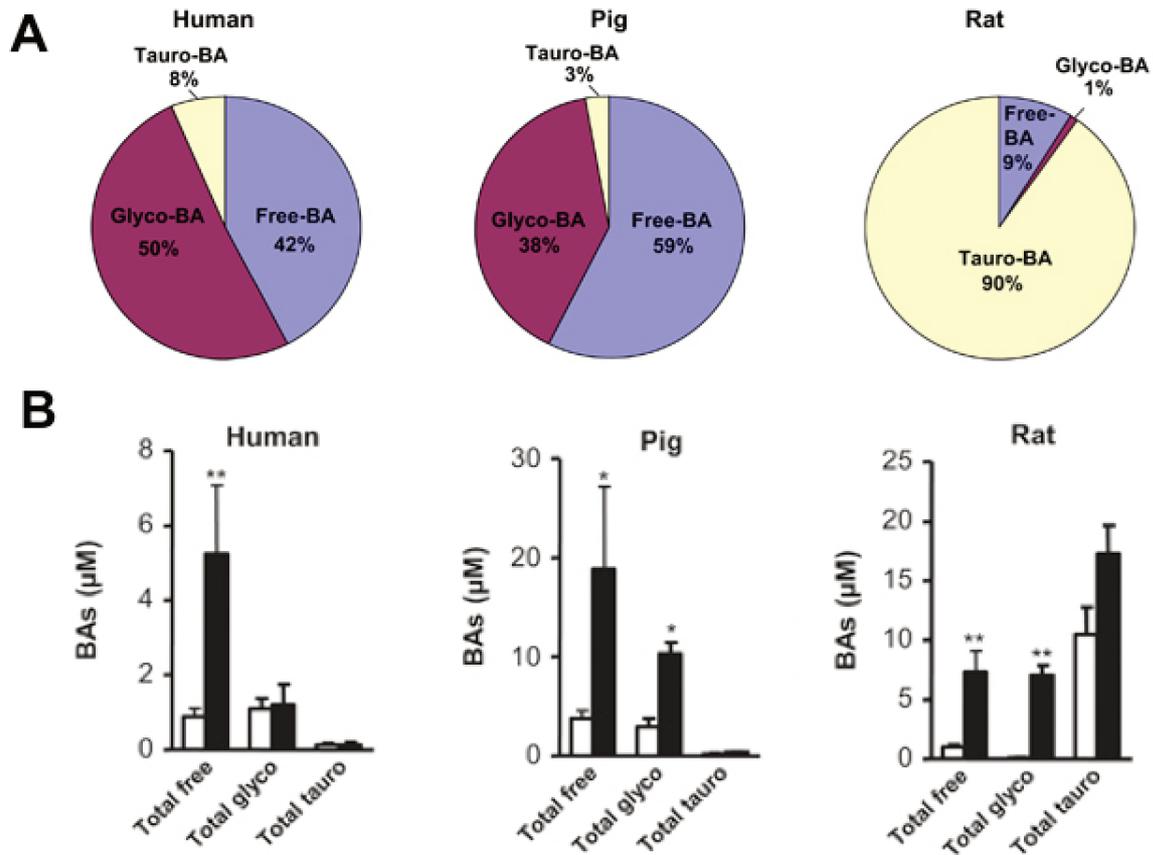


Figure 29. (A) Profils des acides biliaries plasmatiques chez L'Homme, le miniporc et le rat avant la chirurgie. (B) Concentrations plasmatiques des acides biliaries libres, glyco-conjugué et tauro-conjugués chez l'Homme, le rat et le miniporc avant (barres blanches) et après (barres noires) RYGB adapté de (Spinelli et al., 2016)

Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans.

Spinelli V, Lalloyer F, **Baud G**, Osto E, Kouach M, Daoudi M, Vallez E, Raverdy V, Goossens JF, Descat A, Doytcheva P, Hubert T, Lutz TA, Lestavel S, Staels B, Pattou F, Tailleux A.

Int J Obes (Lond). 2016 Aug;40(8):1260-7. doi: 10.1038/ijo.2016.46.

Résumé :

Le RYGB est une procédure chirurgicale qui induit des effets métaboliques bénéfiques indépendants de la perte de poids notamment sur l'amélioration du diabète de type 2. Cependant, les mécanismes ne sont pas clairement identifiés. Les acides biliaires (ABs) sont de bons candidats puisque ce sont des molécules de signalisation modulant l'homéostasie glucidiques. Par ailleurs, des variations quantitative/qualitatives de la composition du pool des ABs sont observées après RYGB. Cependant, l'étude du rôle des ABs dans les améliorations métaboliques induites par le RYGB, nécessite le développement de modèles précliniques reproduisant les effets observés chez l'Homme. L'objectif de cette étude était de comparer la composition du pool des ABs systémiques dans 2 modèles pré-cliniques (un rongeur, le rat, et un mammifère de taille proche de l'homme, le miniporc).

La composition du pool d'ABs plasmatiques a été déterminée par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) chez le rat, le minipig et chez l'Homme, avant et après RYGB.

Bien que la composition du pool des ABs plasmatiques soit différente dans les 3 espèces à l'état basal, le RYGB augmente les concentrations en ABs totaux chez l'Homme et dans les deux modèles précliniques de façon similaire (environ 3 fois). Cependant, le RYGB modifie la composition du pool des ABs de manière différente dans les 3 espèces, avec des augmentations similaires de certaines formes libres (CA, CDCA, DCA), des augmentations différentes des formes glyco-conjuguées selon l'espèce, et pas de variation des formes tauro-conjuguées quelque soit l'espèce.

Les modèles précliniques, comme le rat et le miniporc, reproduisent certaines variations du pool des ABs observées chez l'Homme après RYGB, qui en font des modèles utiles pour les études mécanistiques. Cependant, ces modèles présentent aussi des différences à l'état basal et en réponse à la chirurgie, qui pourraient se traduire par des réponses métaboliques différentes. Ces spécificités d'espèce doivent être prises en compte avant de traduire chez l'Homme, les résultats d'études obtenus chez l'animal.

II. La dérivation de la bile après RYGB module l'absorption intestinale du glucose sodium dépendant.

Adapté de l'article présenté pages 213

Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake.

Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Bonner C, Quenon A, Pigny P, Klein A, Kerr-Conte J, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F.

Cell Metab. 2016 Mar 8;23(3):547-53. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.018.

1. Procédures expérimentales

1.1. Animaux

Toutes les expérimentations animales ont été réalisées dans le Département de Recherche Expérimentale de l'Université Lille 2 (DHURE, France), conformément à la législation française pour l'expérimentation animale et aux règles éthiques européennes et françaises [code d'approbation : CEEA 152012]. Au total, 37 miniporcs adultes, mâles (n = 14) ou femelles (n = 23) et pesant 46 ± 13 kg (Producteur Pannier, Wylder, France), ont été utilisés pour l'étude.

1.2. Procédures chirurgicales

Avant toute procédure chirurgicale, les animaux étaient laissés à jeun la nuit précédant l'intervention. Une prémédication par une injection intramusculaire de Kétamine (Ketamine1000[®], Virbac, France, 10 mg / kg de poids corporel) et de Xylazine (Sédaxylan[®], CEVA Santé Animale, France, 2,5 mg / kg de poids corporel) était effectuée. Toutes les procédures chirurgicales étaient réalisées sous anesthésie générale, avec une concentration de 4% d'Isoflurane (Aerrane[®], Baxter, France). Un cathéter en silicone radio-opaque (Hickman[®], Bard, Trappes, France) était initialement placé dans une veine jugulaire et extériorisé sur le cou de l'animal pour réaliser des prélèvements sanguins non invasifs, répétés. Après la chirurgie, les miniporcs étaient traités par Fentanyl transdermique (Recuvyra[®] 2,6 mg / kg, Eli Lilly, Neuilly-sur-Seine, France). La consommation d'eau commençait le premier jour postopératoire, puis ad libitum par voie orale 72 heures après la chirurgie.

Le RYGB était réalisé par laparotomie médiane en utilisant des agrafeuses linéaires (Proximate, cartouches vertes, Ethicon, Issy-les-Moulineaux, France). Après la réalisation d'une petite poche gastrique (30 ml), le jéjunum était sectionné à 70 cm de la jonction duodeno-jéjunale. La partie distale du jéjunum était anastomosée à la poche gastrique pour former l'anse alimentaire (Roux-en-Y). La partie proximale du jéjunum ou anse biliaire (BL) était anastomosée à l'AL pour former l'anse commune (CL). Étant donné la longueur importante de l'intestin grêle chez le miniporc, la position de l'anastomose jéjuno-jéjunale a été adaptée dans chaque expérience. Dans des expériences explorant les différentes anses intestinales, une AL de 150 cm a été retenue. Afin de se rapprocher au mieux de la procédure réalisée chez l'Homme, une anse commune mesurant 150 cm a été retenue pour les expériences explorant l'homéostasie postprandiale du glucose.

1.3. Évaluations métaboliques

Les études de l'absorption intestinale du glucose étaient réalisées par laparotomie, un mois après le RYGB. Dans une première expérience (n = 5), un clamp était placé à l'extrémité distale de l'AL, avant l'administration d'un repas mixte par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique. Le repas mixte comptait 200 mL de compléments nutritionnels oraux Ensure Plus® (Abott France, Rungis, France), 20 g d'une barre énergétique Ovomaltine® (Ovomaltine France, Cergy-Pontoise, France), et contenait au total 13 g de graisses, 15 g de protéines, 22 g de sucres simples et 32 g d'amidon (387 kcal). Les échantillons sanguins étaient prélevés avant et après l'administration du repas mixte. Le clamp était retiré à 180 minutes pour permettre au repas de passer dans la CL (**figure 30A**).

Dans un second groupe de miniporcs ($n = 4$), deux clamps étaient placés avant l'administration du repas mixte, l'un sur la partie distale de l'AL et le deuxième au milieu de la CL (**figure 30E**). Les échantillons sanguins étaient prélevés avant de retirer le premier clamp à 30 min (évaluation de l'AL), avant de retirer le second clamp à 150 min (évaluation de la portion proximale de la CL) et après le retrait du second clamp (évaluation de la portion distale de la CL).

L'absorption intestinale du glucose dans l'AL a été étudiée chez 4 miniporcs. Un segment intestinal de 100 cm était isolé entre deux clamps. L'un était placé immédiatement en aval de l'anastomose gastro-jéjunale, et l'autre, 10 cm au-dessus de l'anastomose jéjuno-jéjunale. Une solution de 200 ml contenant 75 g de glucose et 30 g de D-xylose était injectée entre les clamps. Des échantillons sanguins étaient prélevés avant et à 5, 15 et 30 minutes après l'administration de la solution. Au bout de 30 minutes, 25 ml de bile était prélevés directement dans la vésicule biliaire et injectés dans le segment intestinal. D'autres échantillons sanguins étaient ensuite prélevés à 35, 45 et 60 minutes. Ces expériences ont été répétées chez 4 miniporcs dans lesquelles 12,5 g de Phlorizine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) étaient ajoutés à la solution de glucose et de D-xylose, et chez 4 autres miniporcs, dans lesquelles la bile était remplacée par 25 ml d'une solution salée contenant 1 g de sodium.

L'effet du sodium sur l'homéostasie et l'absorption postprandiale du glucose au cours d'un repas mixte étaient évaluées chez des miniporcs vigiles opérés d'un RYGB avec une CL de 150cm ($n = 5$). Le repas mixte, contenant 30 g de D-xylose (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), était administré à travers une sonde nasogastrique après une nuit de jeûne. Des échantillons sanguins étaient prélevés par le cathéter veineux central, avant et après l'administration du repas mixte pendant 180 min. Les

concentrations sanguines de glucose et plasmatiques de D-xylose étaient mesurées. Quarante-huit heures plus tard, les expériences étaient répétées chez les mêmes animaux avec repas mixte contenant de 2 g de sodium.

La quantité intraluminaire en sodium et la quantité d'ARNm codant pour des transporteurs de glucose dans l'intestin (SGLT1, GLUT1, GLUT2, GLUT3 et GLUT5, **table 3**) étaient mesurées dans les trois anses intestinales un mois après le RYGB chez 5 et 7 miniporcs, respectivement.

Table 3. Séquences d'oligonucléotides utilisées pour la qRt-PCR

Gènes	Type	Sequences (5'to 3')
<i>SGLT1</i>	F	GCC TTT GTG GCG GAC AGT AG
	R	ACT GGC TGG TGT CCC TTT GA
<i>GLUT1</i>	F	TCC ATG CTG ATG ATG AAC
	R	AGT ACA CAC CGA TGA TGA AG
<i>GLUT2</i>	F	TCC ATC CCA GTG CCT GAC TT
	R	CTG TTG CTG GTG CCT TTT CC
<i>GLUT3</i>	F	ATC TTT GGT CTG AAA CTC AT
	R	CCT CTT CCT TTC TGT TAA TG
<i>GLUT5</i>	F	TCA TCA CTG AGA TCT TCC T
	R	TAG ATG GTG GTG AGA AG
<i>ACTG</i>	F	GAG GCT GGC AAG AGT CCT GA
	R	TGC AAA CGC TTC CAA CTC AA

F. forward primer; R. reverse primer.

1.4. Étude clinique

Neuf sujets obèses sévères éligibles à la chirurgie bariatrique ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques cliniques et biologiques des sujets au moment des visites pré et postopératoires sont résumées dans la **table 4**. Le comité institutionnel a approuvé le protocole de l'étude, et tous les patients ont donné par écrit leur consentement éclairé. Le RYGB consistait en : (1) une poche gastrique de 30 ml, (2) une anastomose gastro jéjunale mécanique, (3) une AL de 150 cm, (4) une BL de 70 cm en dessous de la jonction duodéno-jéjunale et (4) une anastomose mécanique jéjuno-jéjunale latéro-latérale entre l'AL et la BL. Un repas mixte était réalisé en préopératoire et un an après le RYGB, après une nuit de jeûne. Le repas mixte contenait du D-xylose, comme dans les études réalisées chez le miniporc. Les concentrations sanguines de glucose et plasmatiques de D-xylose, d'insuline et de GLP-1 étaient mesurées avant et pendant 180 minutes après l'ingestion du repas mixte.

Table 4. Caractéristiques cliniques et biologiques des sujets obèses avant et à 1 après RYGB

n = 9	Avant RYGB	Après RYGB	P
Sexe	4 F / 5 M	-	-
Age (years)	43.9 ± 7.8	-	-
Poids (kg)	149.4 ± 22.5	99.3 ± 3.4	0.0054
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	54.4 ± 6.7	37.1 ± 4.9	0.0035
HbA1c (%)	5.5 ± 0.4	5.3 ± 0.3	0.0327
Glycémie à jeun (mg/dL)	98.2 ± 1.3	89.4 ± 9.3	0.1139
AUC glucose	22,258 ± 2,985	17,778 ± 4,592	0.0195
AUC D-xylose	4,986 ± 774	3,533 ± 1,095	0.0391
Insulinémie à jeun (µUI/mL)	23.9 ± 14.1	5.9 ± 2.1	0.0323
AUC insulín	14,569 ± 9,120	10,597 ± 10,187	0.3594
GLP-1 à jeun (pmol/L)	3.87 ± 0.69	4.10 ± 1.60	0.999
AUC GLP-1	1,374 ± 847	3,084 ± 1,718	0.1250
HOMA IR	3.43 ± 2.03	0.91 ± 0.39	0.0117
Oral disposition index	1.18 ± 0.58	6.99 ± 2.90	0.0078

L'HOMA IR a été calculé en utilisant le calculateur HOMA2 calculator version 2.2.3 pour évaluer l'insulino résistance à partir des concentrations à jeun d'insuline et de glucose (Levy et al., 1998). L'oral disposition index a été calculé comme proposé par Utzschneider et al. (Utzschneider et al., 2009). Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± SD. P : comparaison entre les variables continues pré et postopératoires avec le test de Wilcoxon apparié.

1.5. Analyses biologiques

La glycémie était mesurée en doublon en utilisant la méthode de glucose oxydase ampérométrique (glucomètre, FreeStyle Optium[®], Abbott, Rungis, France). Les échantillons sanguins étaient immédiatement conservés sur la glace jusqu'à la centrifugation à 5000 tours par minute pendant 10 minutes. Les échantillons de plasma étaient stockés à -80 ° C jusqu'à l'analyse. Les concentrations plasmatiques de D-xylose étaient mesurées par une méthode colorimétrique avec le phloroglucinol (Eberts et al., 1979). Des kits commerciaux de dosages radio immunologiques ont été utilisés pour la mesure des concentrations plasmatiques d'insuline (kit BI-INS-IRMA, CISbio, France), et de GLP-1 total (GLP-1T-36HK, Millipore-IDS, France).

Chez les miniporcs, après une nuit de jeûne, un segment de 10 cm de chaque anse intestinale était isolé entre deux clamps par laparotomie et rincé avec 10 cc d'eau distillée pour la mesure de la quantité intraluminale de sodium. Les concentrations de sodium ont été mesurées dans le produit d'aspiration par la méthode potentiométrique indirecte pour estimer la quantité intraluminale en sodium dans chaque anse intestinale.

1.6. Analyse tissulaire et PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR)

Un échantillon de muqueuse était prélevé à partir de chacune des anses intestinales, congelé dans l'azote liquide et stocké à -80 ° C jusqu'à la préparation des ARN. Les ARN étaient extraits en utilisant le réactif TRIzol[®] (Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA), suivi d'une purification en utilisant le kit RNeasy[®] mini-(QIAGEN). Les extraits d'ARN étaient traités avec la désoxyribonucléase I pour éliminer l'ADN génomique contaminant. La quantification de l'ARN était réalisée par PCR

quantitative en temps réel (qRT-PCR). La transcription inverse de l'ARN total (1 pg) était réalisée à l'aide du système SuperScript First-Strand Synthesis System for Reverse Transcription (Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA). Les réactions de transcription inverse sans transcriptase inverse étaient utilisées comme des contrôles négatifs pour les réactions de PCR ultérieures. Les ADNc transcrits étaient quantifiés par SYBR® Green (Brilliant II rapide Master Mix, Agilent Technologies, Santa Clara, Etats-Unis) en utilisant des amorces d'oligonucléotides porcins spécifiques (300 nM) pour SGLT1, GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT5 ARNm, sur un appareil CFX96 touch (Bio-Rad) après dilution 1/5 de produits de la RT (tableau supplémentaire 2).

1.7. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard (SD) ou moyenne \pm écart type à la moyenne (SEM), comme indiqué. Les variables continues ont été analysées par un test one way ANOVA apparié ou un test t de Student apparié. Les variables dynamiques mesurées au cours des expériences de clampage ont été comparées par rapport à leur valeur de base, avec un test one way ANOVA en mesures répétées et un test posthoc de Bonferroni. Les comparaisons entre les groupes pour les variables dynamiques au cours des repas mixtes ont été réalisées avec un test Two way ANOVA pour mesures répétées, et le test posthoc de Bonferroni. Une valeur de $P < 0,05$ était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel Prism 6 pour Mac OS X (Graphpad®, La Jolla, CA, USA).

2. Résultats

Le glucose ingéré est absorbé dans l'anse commune

Après RYGB, les aliments ingérés passent directement de la petite poche gastrique à un segment jéjunal, appelé anse alimentaire (AL). La bile se déplace avec les autres fluides gastro-intestinaux à travers le duodénum et le jéjunum proximal qui forment l'anse biliaire (BL). Puis elle se mélange aux nutriments dans la partie distale de l'intestin ou anse commune (CL). Notre premier objectif était d'identifier la contribution de ces différents segments intestinaux sur l'homéostasie postprandiale du glucose dans un modèle animal pertinent cliniquement. Ainsi, nous avons réalisé des RYGB chez le miniporc adulte de type Göttingen (Verhaeghe, Zerrweck et al. 2014), et mesuré les concentrations sanguines de glucose et les concentrations plasmatiques d'insuline et de GLP-1 pendant la progression d'un repas mixte, d'abord dans l'AL puis dans la CL (**figure 30A**). Les concentrations sanguines de glucose augmentaient légèrement, mais pas de manière significative, lorsque le repas était physiquement confiné dans l'AL grâce à un clamp intestinal, et atteignaient un état d'équilibre entre 90 min et 180 min, (**figure 30B**). A l'inverse, la glycémie augmentait ensuite rapidement lorsque le clamp était retiré permettant ainsi le passage du repas mixte dans la CL dans laquelle le repas se mélangeait à la bile et aux autres fluides digestifs (**figure 30B**). Les concentrations plasmatiques d'insuline (**figure 30C**) et GLP-1 (**figure 30D**) augmentaient seulement lorsque le repas atteignait la CL, en étroite association avec l'élévation de la glycémie.

Nous avons ensuite effectué des expériences similaires visant à explorer le rôle de la partie proximale et distale de la CL dans ces changements métaboliques (**Figure 30E**). La glycémie augmentait dès que le repas passait à travers la partie

proximale de la CL (**figure 30F**). L'insulinémie augmentait également avec l'hyperglycémie (**Figure 30G**), mais les concentrations maximales étaient atteintes seulement lorsque les nutriments traversaient la partie distale de la CL riche en cellules L (Mortensen et al., 2003), en association étroite avec l'augmentation des concentrations plasmatiques de GLP-1 (**figure 30H**). Ces données suggèrent qu'après RYGB, l'absorption intestinale du glucose ne survient que dans la CL, où les nutriments se mélangent à la bile et aux autres sécrétions digestives.

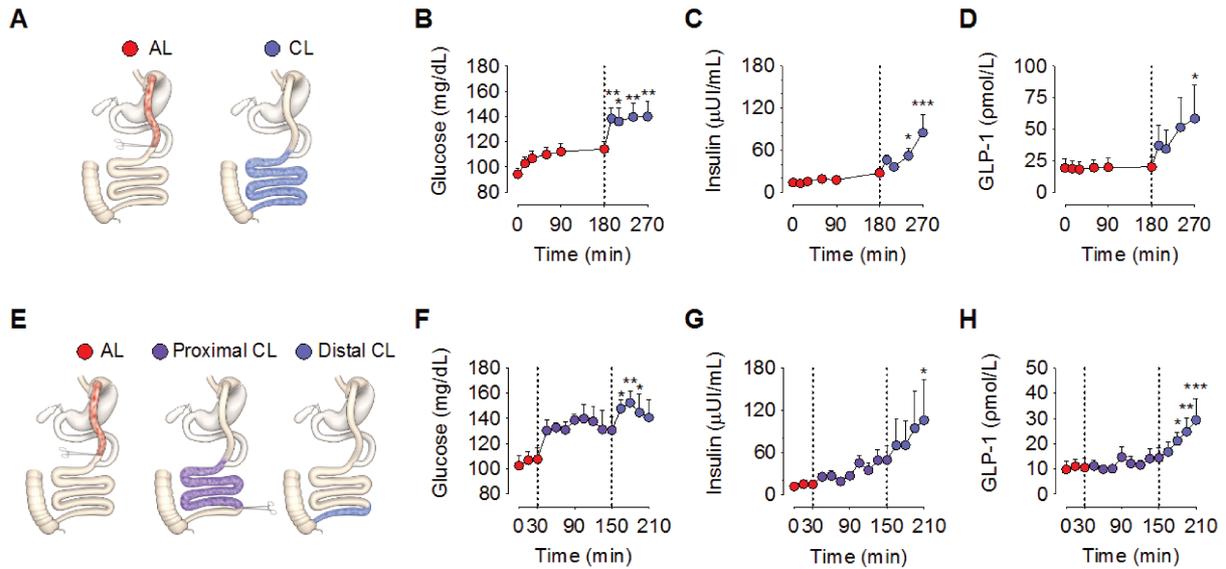


Figure 30. Homéostasie postprandiale du glucose après RYGB au cours de la progression d'un repas mixte à travers l'AL et la CL chez le miniporc.

(A) Représentation de la progression d'un repas mixte à travers l'AL (rouge) et la CL (bleu) après l'ablation du clamp intestinal (n = 5).

(B–D) Concentrations sanguines de glucose (B), plasmatiques d'insuline (C) et de GLP-1 (D) en réponse à la progression d'un repas mixte à travers l'AL (rouge) et la CL (bleu).

(E) Représentation de la progression d'un repas mixte à travers l'AL (rouge), la partie proximale de la CL (violet) et la partie distale de la CL (bleu) après l'ablation successive des clamps intestinaux (n = 4).

(F–H) Concentrations sanguines de glucose (F), plasmatiques d'insuline (G) et de GLP-1 (H) en réponse à la progression d'un repas mixte à travers l'AL (rouge), la partie proximale de la CL (violet) et la partie distale de la CL (bleu).

Test One-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 *versus* valeurs basales. Valeurs exprimées en moyenne ± SEM.

L'absorption du glucose est restaurée dans l'AL par l'addition de bile.

Pour confirmer le rôle l'exclusion de la bile sur le métabolisme postprandial du glucose, nous avons mesuré, chez le miniporc, les concentrations sanguines de glucose et plasmatiques de D-xylose injectés dans l'AL, avant et après l'addition de la bile. Nous avons utilisé du D-xylose pour explorer la contribution de l'absorption intestinale du glucose à la réponse glycémique postprandiale (Fujita, Kojima et al., 1998). Ce pentose, transporté activement dans la lumière intestinale et métabolisé que de façon marginale, est couramment utilisé chez l'homme pour évaluer la capacité absorptive de l'intestin (Craig et Ehrenpreis, 1999). L'injection de bile dans l'AL provoquait une forte augmentation des concentrations plasmatiques de D-xylose (**figure 31A**) et de la glycémie (**figure 31B**), mimant ainsi les résultats des expériences précédentes lorsque le repas mixte traversait la CL (**figure 30B**).

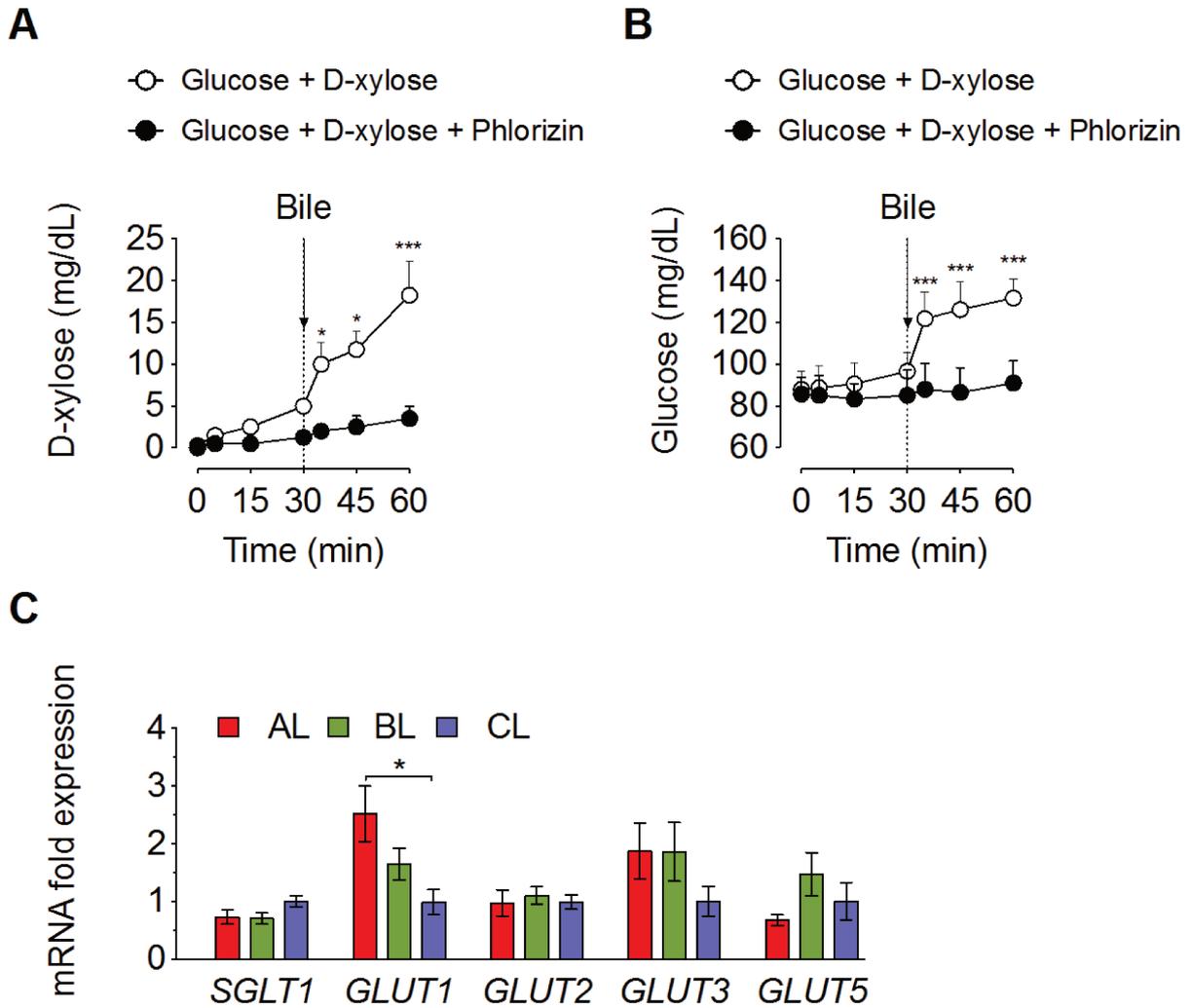


Figure 31. L'addition de bile restaure le transport actif sodium glucose dans l'AL chez le miniporc.

(**A** and **B**) Concentrations plasmatiques de D-xylose (**A**) et sanguines de glucose (**B**) après l'instillation de glucose et de D-xylose dans l'AL (cercle blanc; $n = 4$), ou de glucose, de D-xylose et de la phlorizine (cercle noir; $n = 4$), avant et après l'addition de bile (flèche). Test One-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ versus valeurs basales. Valeurs exprimées en moyenne \pm SEM (**C**). Les quantités d'ARNm codant pour les transporteurs intestinaux du glucose *SGLT1*, *GLUT1*, *GLUT2*, *GLUT3*, and *GLUT5* ont été mesurées dans les trois anses intestinales (AL, BL, and CL) par qRT-PCR et normalisées sur ACTG (codant pour l'actine gamma 1) comme contrôle interne ($n = 7$); CL fixée à 1.

L'exclusion de la bile diminue le cotransport sodium-glucose dans l'intestin

Nous avons ensuite mesuré les quantités d'ARNm codant pour le cotransporteur sodium / glucose SGLT1 et les autres transporteurs intestinaux du glucose (GLUT1, GLUT2, GLUT3 et GLUT5) dans l'AL et la BL par rapport à la CL chez 7 miniporcs opérés d'un RYGB. Aucune différence significative de quantités d'ARNm n'était observée pour les différents transporteurs intestinaux du glucose à l'exception de celle de GLUT1, qui était augmentée dans l'AL, par rapport à la CL (**figure 31C**). Par ailleurs, l'effet de la bile sur l'augmentation des concentrations systémiques du D-xylose (**figure 31A**) et sanguines du glucose (**figure 31B**) était inhibé par la phlorizine, un inhibiteur de SGLT1. Ainsi, ces résultats démontrent que l'exclusion intestinale de la bile diminue le cotransport sodium / glucose dans l'AL sans affecter l'expression ou la fonction de SGLT1.

Le RYGB réduit l'absorption intestinale du glucose en diminuant la quantité intraluminaire de sodium dans l'AL

Après avoir confirmé que la concentration de sodium était élevée dans la bile (Wheeler, Ramos et al. 1960) chez le miniporc ($227,8 \pm 10,4$ mEq / L, n = 5), nous avons supposé que la quantité de sodium disponible pour le cotransport du glucose pourrait être réduite dans l'AL. Nous avons donc mesuré la teneur en sodium contenu dans la lumière intestinale de chaque anse intestinale chez le miniporc opéré d'un RYGB (**figure 32A**). La teneur en sodium était considérablement réduite dans la lumière intestinale de l'AL par rapport à la BL et à la CL ($p < 0,05$ vs AL et BL CL). En outre, nous avons exploré l'effet direct du sodium sur l'absorption intestinale

du glucose injecté dans l'AL. Comme pour les expériences précédentes avec la bile (**figure 31**), l'injection de sodium seul entraînait une forte augmentation à la fois des concentrations plasmatiques de D-xylose (**figure 32B**) mais également des concentrations sanguines de glucose (**figure 32C**).

Pour tester la pertinence physiologique de ces résultats obtenus sous anesthésie générale dans un segment intestinal défini, nous avons exploré l'effet de l'ajout de sodium à un repas mixte chez des miniporcs vigiles après RYGB. Dans ces conditions, l'addition de sodium augmentait l'absorption du D-xylose (**figure 32D et E**), et était associée à une augmentation significative de la réponse glycémique postprandiale (**figure 32F et G**). Ce profil était similaire à celui observé chez les miniporcs témoins non opérés.

Ces résultats expérimentaux suggèrent que le RYGB réduit l'absorption intestinale du glucose ingéré en diminuant la quantité intraluminale de sodium normalement apporté dans l'intestin par la bile. Ainsi, l'exclusion biliaire contribue à diminuer l'excursion glycémique postprandiale.

A

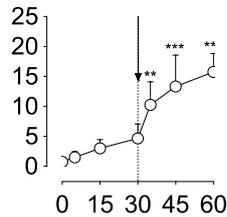


Figure 32. Effet du contenu en sodium intraluminal dans l'AL sur l'absorption intestinale du glucose et du D-xylose chez le miniporc.

(A) Contenu en sodium (Na) dans les 3 anses intestinales après RYGB (n = 5). Test One-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; *p < 0.05, ***p < 0.001.

(B and C) Concentrations plasmatiques de D-xylose (B) et sanguines de glucose (C) avant et après l'injection d'une solution de NaCl instillée avec le glucose et le D-xylose dans l'AL (n = 4). Test One-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 versus valeurs basales. Valeurs exprimées en moyenne ± SEM.

(D) Concentrations plasmatiques de D-xylose en réponse à un repas mixte sans (cercle blanc) ou avec (cercle bleu) 2 g de sodium (n = 5, appariés). Test Two-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001; Valeurs exprimées en moyenne ± SEM. L'aire grise représente les résultats chez des miniporcs contrôles non opérés (n = 28).

(E) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de D-xylose en réponse à un repas mixte sans (blanc) ou avec (bleu) 2 g de sodium (n = 5, apparié). Test t apparié; *p < 0.05.

(F) Concentrations sanguines de glucose en réponse à un repas mixte sans (cercle blanc) ou avec (cercle bleu) 2 g de sodium (n = 5, appariés). Test Two-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; *p < 0.05; Valeurs exprimées en moyenne ± SEM. L'aire grise représente les résultats chez des miniporcs contrôles non opérés (n = 28).

(G) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de glucose en réponse à un repas mixte sans (blanc) ou avec (bleu) 2 g de sodium (n = 5, apparié). Test t apparié; *p < 0.05.

Le RYGB diminue l'absorption intestinale du glucose chez l'Homme

Pour confirmer la pertinence clinique de nos résultats expérimentaux, nous avons exploré l'effet du RYGB sur l'absorption intestinale du glucose et du D-xylose chez neuf sujets obèses sévères qui étaient candidats à un RYGB (**table 3**). L'absorption intestinale des sucres et la réponse glycémique postprandiale ont été évaluées avant et à un an après RYGB, au cours de l'ingestion d'un repas mixte, contenant du D-xylose, identique à celui utilisé dans nos études expérimentales chez le miniporc. La concentration maximale de D-xylose après le repas était réduite de 25% chez les sujets opérés d'un RYGB et survenait après 30 minutes. Avant RYGB ce pic survenait au bout de 90 min (**figure 33A**). La diminution de l'excursion postprandiale de D-xylose, évaluée par l'aire sous la courbe ($p < 0,05$ après vs avant RYGB), était probablement due à la réduction de la surface globale d'intestin fonctionnel disponible pour l'absorption de carbohydrates (*ie* la CL contenant de la bile) (**figure 33B**). Par ailleurs, la diminution des concentrations sanguines postprandiales de glucose était comparable à la diminution des concentrations plasmatiques de D-xylose (**figure 33A et C**). La diminution de l'absorption du D-xylose était associée à une diminution de la réponse systémique glycémique postprandiale totale (aire sous la courbe de la glycémie) (**figure 33D**). Les concentrations plasmatiques d'insuline étaient étroitement corrélées aux concentrations sanguines de glucose, et diminuaient après 30 min (**figure 33E**), malgré l'élévation continue des concentrations plasmatiques de GLP-1 (**figure 33F**).

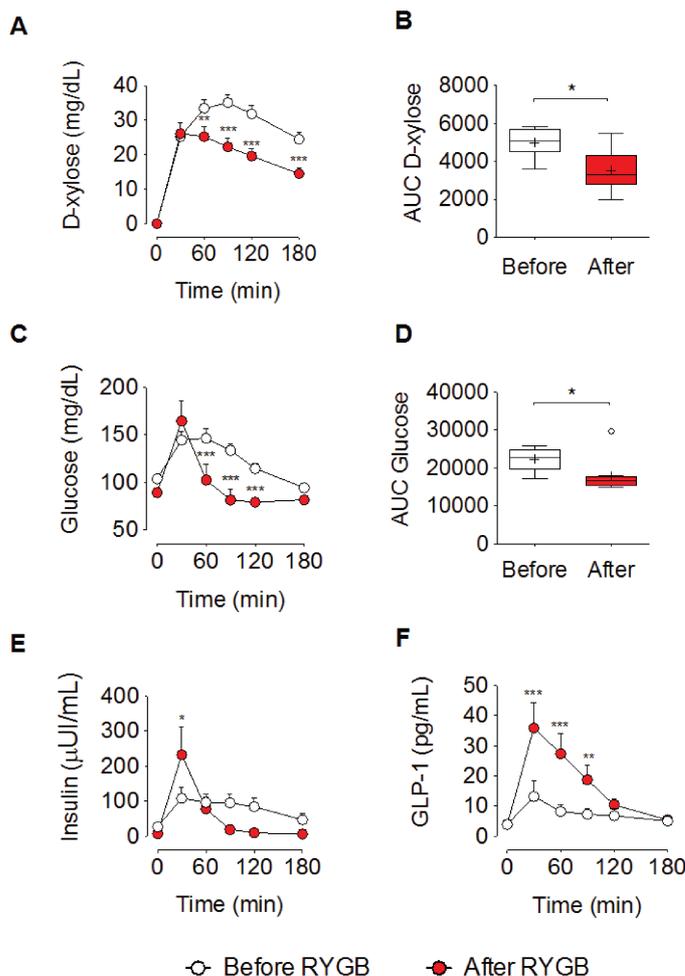


Figure 33. Modifications de l'absorption intestinales du glucose et du D-xylose après RYGB chez l'Homme.

(A) Concentrations plasmatiques de D-xylose en réponse à un repas mixte avant (cercle blanc) et après (cercle rouge) RYGB chez l'Homme (n = 9, appariés). Test Two-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; **p < 0.01, ***p < 0.001; Valeurs exprimées en moyenne \pm SEM.

(B) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de D-xylose en réponse à un repas mixte avant (blanc) et après (rouge) RYGB (n = 9, appariés). Test t apparié; *p < 0.05.

(C) Concentrations sanguines de glucose en réponse à un repas mixte avant (cercle blanc) et après (cercle rouge) RYGB chez l'Homme (n = 9, appariés). Test Two-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; ***p < 0.001; Valeurs exprimées en moyenne \pm SEM.

(D) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de glucose en réponse à un repas mixte avant (blanc) et après (rouge) RYGB (n = 9, appariés). Test t apparié; *p < 0.05

(E and F) Concentrations plasmatiques d'insuline (E) et de GL-1 (F) en réponse à un repas mixte avant (cercle blanc) et après (cercle rouge) RYGB chez l'Homme (n = 9, appariés). Test Two-way ANOVA pour mesures répétées et test posthoc de Bonferroni; **p < 0.01, ***p < 0.001; Valeurs exprimées en moyenne \pm SEM.

3. Synthèse des résultats

Dans cette étude, nous avons cherché à préciser le rôle des anses intestinales et notamment celui de l'exclusion de bile sur l'absorption du glucose après RYGB.

Nous avons réalisé des expériences physiologiques originales visant à décomposer le passage du bol alimentaire dans les différents segments intestinaux. Nous avons montré que le sucre ingéré n'était plus absorbé dans l'anse alimentaire. En revanche, l'injection de bile dans cette anse suffisait à restaurer l'absorption du glucose. Cet effet était inhibé en présence de phlorizine, un inhibiteur du cotransporteur sodium glucose SGLT1, naturellement contenu dans l'écorce de pommier. Puis, nous avons montré que le RYGB diminuait la quantité de sodium présente dans la lumière de l'intestin normalement apportée par la bile et les autres sécrétions digestives. Ainsi, l'addition de sodium au repas suffisait à restaurer l'absorption du sucre dans la partie haute de l'intestin, et à accroître la concentration postprandiale de glucose chez les animaux opérés (**figure 34**). Enfin, nous avons confirmé chez l'Homme obèse sévère la diminution de l'absorption intestinale de glucose après RYGB dans une étude longitudinale prospective.

Roux-en-Y Gastric Bypass

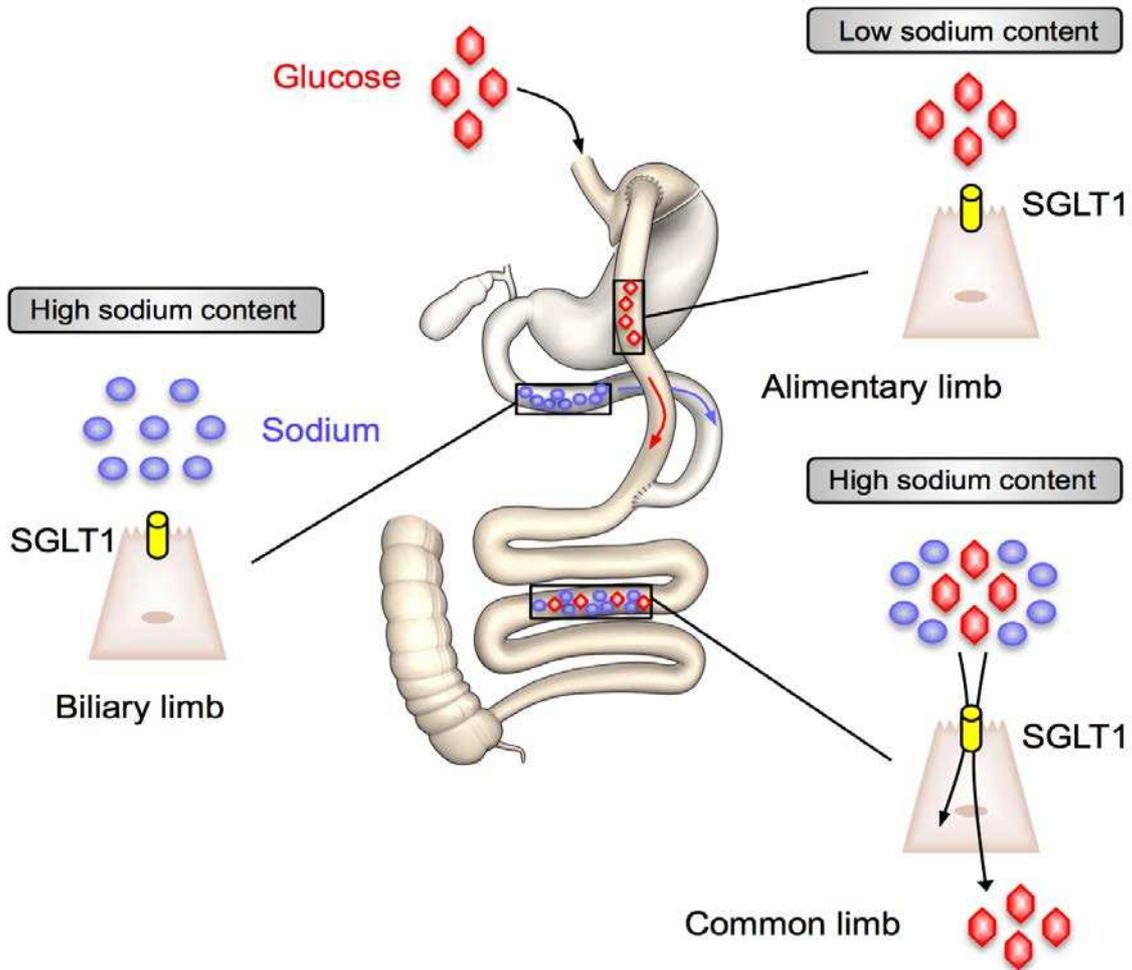


Figure 34. Modulation de l'absorption intestinale du glucose après RYGB. L'absorption du glucose par le co-transporteur sodium glucose de type 1 est inhibée dans l'anse alimentaire dépourvue de bile, La bile et apporte la quantité de sodium nécessaire au transport de glucose. L'absorption intestinale du glucose se produit uniquement dans l'anse commune en présence de sodium apporté par la bile.

Discussion et perspectives

I. Discussion générale

La chirurgie bariatrique est actuellement le traitement le plus efficace de l'obésité, permettant ainsi une perte de poids importante et prolongée (Sjostrom, 2013). De plus, la chirurgie, par les modifications de l'anatomie du tractus gastro-intestinal qu'elle provoque, permet d'obtenir une rémission du DT2 dans plus de 80% des cas (Buchwald et al., 2009). Les améliorations des paramètres glucidiques après RYGB sont observées dans les jours qui suivent la chirurgie, ce qui suggère que ce montage chirurgical exerce des effets spécifiques sur le contrôle de l'homéostasie glucidique indépendamment de la perte de poids (Pories et al., 1995). Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets spectaculaires restent encore largement inexpliqués. La parfaite compréhension de ces mécanismes est donc un enjeu majeur pour le développement de traitements ciblés et moins invasifs susceptibles de prévenir ou de traiter l'obésité et le DT2.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons utilisé un modèle de RYGB chez le miniporc, afin de distinguer le rôle respectif des différents composants du montage chirurgical dans l'homéostasie postprandiale du glucose. Nous avons pu montrer que l'absorption intestinale du glucose était diminuée après RYGB et survient uniquement dans la CL, dans laquelle la nourriture se mélange au sodium provenant de la bile et des autres sécrétions digestives. Ce mécanisme, jusque-là insoupçonné, contribue ainsi directement à diminuer la réponse postprandiale du glucose. Or, l'hyperglycémie postprandiale est la manifestation métabolique la plus précoce, qui précède et favorise la survenue du DT2 (Monnier et al., 2007). En outre, certaines études ont montré, plus encore que l'augmentation de la glycémie à jeun, que

l'hyperglycémie postprandiale est le facteur déterminant de la survenue d'événements cardio-vasculaires et de mortalité associés au DT2 (Decode Study Group, 2001; Nakagami et al., 2006). La possible réduction de l'absorption intestinale du glucose après RYGB a été précédemment suggérée chez les rongeurs (Stearns et al., 2009). Chez l'Homme, la contribution de la malabsorption des glucides aux effets métaboliques du RYGB reste néanmoins controversée (Seeley et al., 2015). En effet, plusieurs études suggèrent que l'absorption du glucose est accélérée plutôt que diminuée après RYGB (Rodieux et al., 2008). Au cours d'un repas, les aliments ingérés se déplacent rapidement après RYGB et atteignent la CL en seulement quelques minutes. Contrairement à nos expériences de clampage chez le miniporc, les études *in vivo* ne peuvent donc guère distinguer la contribution spécifique de l'AL et de la CL à l'homéostasie du glucose au cours des tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale (Falken et al., 2011). De plus, la plupart des études ont utilisé du glucose radio marqué libre pour estimer l'absorption (Camastra et al., 2013; Rodieux et al., 2008). C'est pourquoi nous avons utilisé le D-xylose incorporé directement dans un repas mixte, afin d'évaluer précisément et dans les conditions physiologiques, la capacité absorptive des différents segments intestinaux après RYGB. En effet, Le xylose est un pentose qui est peu métabolisé par le foie et dont la concentration plasmatique reflète la capacité absorptive de l'intestin. Le test au D-xylose est ainsi utilisé en pratique clinique de routine pour l'évaluation de la capacité globale de l'absorption des carbohydrates dans les pathologies malabsorptives de l'intestin (Craig and Ehrenpreis, 1999). Cependant, les mécanismes du transport intestinal du D-xylose restent discutés. D'anciennes études *in vitro* réalisées sur des échantillons d'intestins humains ont en effet montré que la diffusion facilitée était le mécanisme prépondérant du transport intestinal du D-xylose (Heyman et al., 1981;

Ohkohchi et al., 1986; Rolston and Mathan, 1989). Bien qu'il y ait des divergences entre l'absorption du D-xylose et du glucose (Cook, 1977; Fordtran et al., 1962), des études chez le rat et le lapin ont montré que le D-xylose était absorbé par un mécanisme de transport actif similaire au glucose (Faust et al., 1967; Heyman et al., 1980). Il a également été rapporté que le transport du D-xylose était inhibé par la phlorizine dans l'intestin de hamsters (Alvarado, 1967) et chez le rat (Fujita et al., 1998). Nos expériences *in vivo* de clampage de l'anse alimentaire, après injection de glucose et de D-xylose avec et sans phlorizine, supportent également l'hypothèse selon laquelle l'absorption intestinale du D-xylose met en jeu un transport actif par SGLT1. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé des repas mixtes contenant du D-xylose avec et sans phlorizine chez des miniporcs vigiles après RYGB avec une longue CL. Nous avons pu observer que l'addition de phlorizine diminuait à la fois la réponse glycémique postprandiale (**figure 35A**) et les concentrations plasmatiques de D-xylose (**figure 35B**). La diminution de la réponse glycémique postprandiale était ainsi associée à une diminution des concentrations plasmatiques d'insuline (**figure 35C**). L'inhibition de SGLT1 par la phlorizine ne modifiait pas les concentrations plasmatiques de GLP-1 (**figure 35D**). Ces résultats diffèrent cependant, de ceux obtenus chez la souris knock out pour le gène codant pour SGLT1 chez qui la sécrétion de GLP-1 était inhibée (Roder et al., 2014).

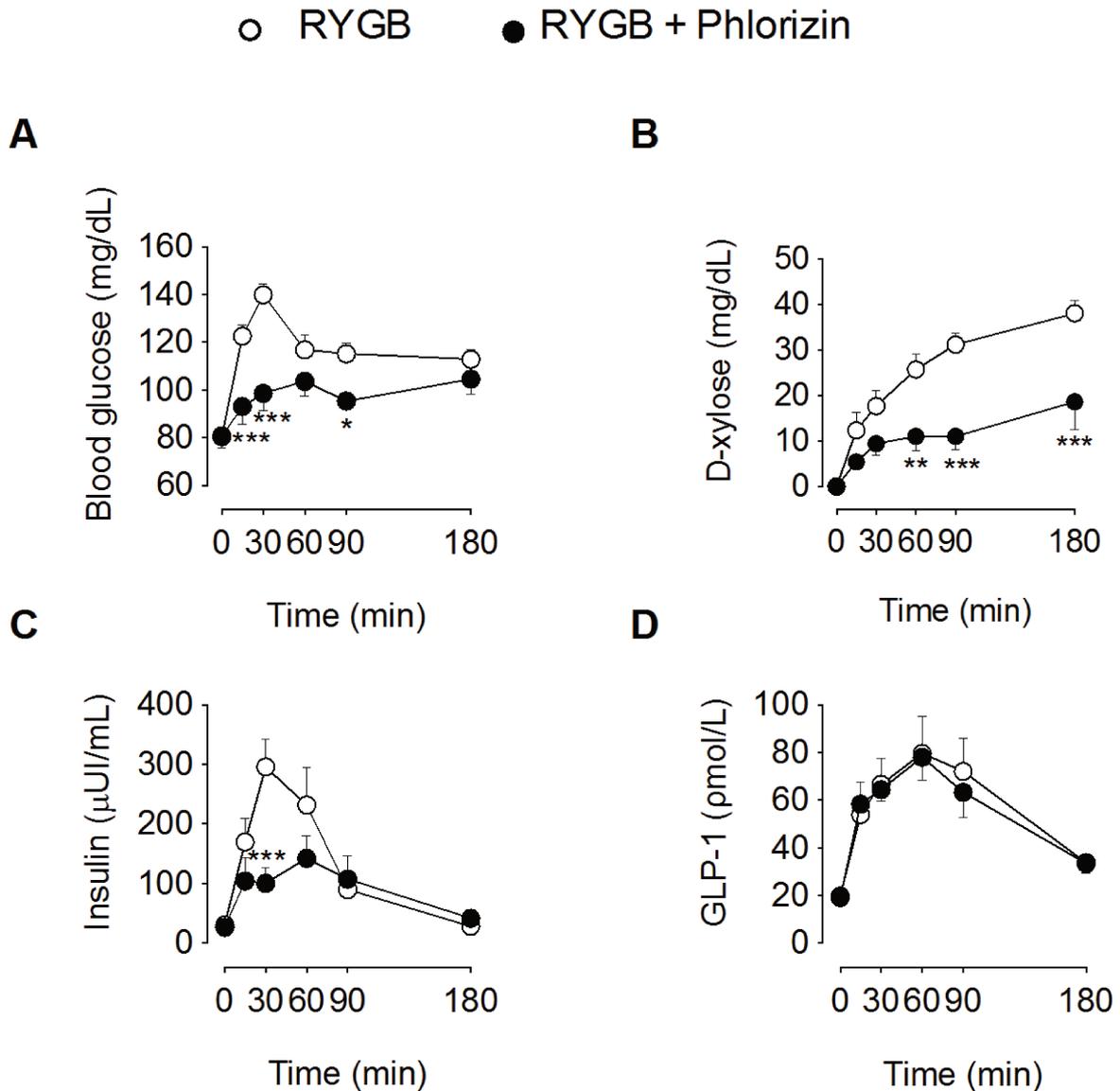


Figure 35. Concentrations sanguines de glucose (A), concentrations plasmatiques de D-xylose (B), d'insuline (C) et de GLP-1 (D) au cours de repas mixtes sans (cercle blanc) et avec (cercle noir) phlorizine (10 mg / kg) réalisés chez 5 miniporcs opérés d'un RYGB. Two way ANOVA et Bonferroni post-hoc test; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Toutes les valeurs sont représentées en moyenne \pm s.e.m. (*Données non publiées*)

Nous nous sommes ensuite intéressés aux mécanismes moléculaires impliqués dans la diminution de l'absorption intestinale de glucose et notamment, celui des transporteurs intestinaux du glucose. Dans l'intestin grêle, SGLT1 est exprimé dans la membrane apicale des cellules constituant la bordure en brosse (Wright et al., 2011) et est responsable de la majorité du transport du glucose et du galactose de la lumière intestinale, vers les cellules épithéliales. Tandis que GLUT2 participe, par la suite, au transport du glucose à travers la membrane basolatérale vers la circulation sanguine portale (Roder et al., 2014). Wright et ses collègues ont montré que les anomalies génétiques de SGLT1 étaient associées à une malabsorption intestinale du glucose et du galactose chez L'Homme, et provoquent dès la naissance des diarrhées osmotiques causées par l'excès du glucose et du galactose non absorbé dans la lumière intestinale. Ce phénomène conduit à la déshydratation, l'acidose métabolique et pour finir la mort (Martin et al., 1996; Turk et al., 1991). Ces symptômes ont également été observés chez les souris knock-out pour le gène codant pour SGLT1 (Gorboulev et al., 2012). A l'inverse, chez le sujet diabétique, l'expression intestinale de SGLT1 est augmentée. En effet, chez la souris (Ogata et al., 2014) et le rat (Miyamoto et al., 1991), dont diabète était induit par la streptozotocine, correspondant plutôt à un modèle de diabète de type I hyperphage, l'expression Intestinale de l'ARNm codant pour SGLT1 était augmentée. De même, chez les rats obèses Otsuka Long-Evans Tokushima, un modèle murin de DT2, l'expression de l'ARNm codant pour SGLT1 était également augmentée et était, en plus, associée à une intolérance au glucose et une hyperinsulinémie (Fujita et al., 1998). Chez les sujets diabétiques de type 2, il a été aussi observé une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour SGLT1, une augmentation de la protéine SGLT1 au niveau de la bordure en brosse et une augmentation de

l'absorption intestinale du glucose par rapport à des sujets non diabétiques (Dyer et al., 2002). De plus, ces patients diabétiques étaient soumis à un régime pauvre en carbohydrates. Cela suggère qu'une alimentation riche en sucre n'est pas le seul facteur impliqué dans l'augmentation de l'expression de SGLT1. Ces résultats ont été récemment confirmés chez le sujet obèse non diabétique (Nguyen et al., 2015). Ainsi, la surexpression dans l'intestin de SGLT1 pourrait contribuer à l'augmentation rapide de la glycémie postprandiale chez les sujets diabétiques de type 2 (Powell et al., 2013; Zambrowicz et al., 2012). Enfin, GLUT2 pourrait également avoir un rôle dans la physiopathologie de l'obésité. En effet, il a été montré que l'emplacement de GLUT2 dans la membrane apicale était absent chez les sujets sains alors qu'il était observé chez 76 % des sujets obèses et était corrélé à la résistance à l'insuline (Ait-Omar et al., 2011). Dans notre étude, nous avons observé que le RYGB ne modifiait pas l'expression de SGLT1 ou de GLUT2 chez le miniporc notamment dans l'AL. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature, notamment chez le rongeur (Stearns et al., 2010). D'autre part, l'inhibition par la phlorizine du cotransport glucose / sodium après l'injection de bile démontre que ce transporteur reste fonctionnel dans l'AL. Ces résultats diffèrent cependant de ceux obtenus par Stearns, qui conclut à un défaut posttranscriptionnel du gène codant pour SGLT1 (Cavin et al., 2016a; Stearns et al., 2010). Le transporteur du glucose *via* SGLT1 nécessite un gradient électrochimique généré par le sodium (Wright et al., 2011). Or, les produits alimentaires contiennent rarement plus de 1 mg de sodium par gramme. Nos résultats indiquent que les 15 g de sodium circulant quotidiennement dans l'intestin (Nightingale et al., 2006) proviennent de la bile et des autres fluides digestifs, créant un environnement riche en sodium dans la lumière intestinale, et permettant le transport actif du glucose ingéré (Saltzman et al., 1972). L'influence du

sodium ingéré sur la réponse glycémique postprandiale a été cependant clairement démontrée par Zeevi et al., grâce à l'étude des déterminants de la glycémie postprandiale chez un grand nombre de sujets, par l'enregistrement continu de la glycémie (Zeevi et al., 2015). Dans la lumière du tube digestif, la teneur en sodium suit un gradient de concentration antérograde du duodénum à l'iléon distal (Olsen and Ingelfinger, 1968). Ce phénomène résulte probablement de la réabsorption progressive de sodium endogène contenu dans la bile et les sécrétions digestives, tout le long du tractus intestinal. Après RYGB, nous avons pu également constater que ce gradient était maintenu puisque la teneur en sodium diminuait de la BL à la CL, et était drastiquement diminuée dans l'AL dépourvue de bile. Cette diminution de la quantité de sodium circulant dans la lumière intestinale de l'AL, en raison l'exclusion biliaire, peut également expliquer la réduction de l'excursion glycémique postprandiale induite *in vivo* par le détournement du flux biliaire directement dans l'intestin distal chez le rongeur (Flynn et al., 2015; Goncalves et al., 2015; Kohli et al., 2013), ainsi que l'effet direct *in vitro* des extraits de bile sur l'activité de SGLT1 (Bakke et al., 2014). En outre, cela explique aussi l'apparente contradiction entre nos résultats chez le miniporc et les expériences *in vitro* chez le rongeur de Cavin et al. (**cf article présenté page 215**) (Pattou et al., 2016). Dans ces expériences *in vitro*, la capacité d'absorption du glucose de l'AL était maintenue en présence d'une solution de ringer lactate contenant 6 g de chlorure de sodium (131 mmol/L) (Cavin et al., 2016a). Enfin, nos résultats fournissent également une explication plausible de la surexpression de GLUT1 et l'augmentation de l'absorption du [18F]-fluorodeoxyglucose circulant par les entérocytes de l'AL objectivée par la tomographie par émission de positons (Cavin et al., 2016a; Saeidi et al., 2013). il s'agirait d'un mécanisme compensatoire pour assurer le métabolisme des

entérocytes, lorsque le glucose n'est pas ou plus disponible dans la lumière intestinale.

Roux-en-Y Gastric Bypass and intestinal glucose handling; a salty sweet operation.

Pattou F, Daoudi M, Baud G.

Gastroenterology. 2016 Jul;151(1):210. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.051. Epub 2016 May 28

Résumé:

Dans une étude publiée récemment dans *Gastroenterology*, Cavin et al. ont étudié les changements du métabolisme intestinal du glucose induit par le RYGB et la VSG (Cavin et al., 2016a). Les auteurs ont tout d'abord démontré que le RYGB diminue l'excursion postprandiale de glucose. Puis, ils ont mesuré chez le rat l'expression des ARNm codant pour les transporteurs intestinaux au glucose (*SGLT1* et *GLUT 1-5*) dans les différents segments intestinaux après RYGB et ont estimé *in vitro* l'absorption intestinale du glucose. Les auteurs concluent que le RYGB ne modifie pas l'absorption du glucose ingéré, mais augmente la captation du glucose de la circulation sanguine comme précédemment suggéré par Saeidi et al. (Saeidi et al., 2013). Dans cette lettre à l'éditeur, nous avons voulu discuter les méthodes utilisées dans cet article pour évaluer l'absorption intestinale du glucose *in vitro* à la lumière des résultats obtenus dans notre article chez le miniporc (Baud et al., 2016a). En effet, dans leurs expériences *in vitro* d'absorption intestinale du glucose, Cavin et al. ont analysé l'absorption des différents segments intestinaux placée dans une solution de glucose (30 mmol/L) et une solution Ringer contenant 130 mEq/l de sodium, une concentration suffisante pour assurer le transport actif du glucose par l'intestin. Or dans notre étude, nous avons montré *in vivo* une diminution de la concentration en sodium dans la lumière de l'anse intestinale, entraînant ainsi une diminution du transport actif du glucose. Cela pourrait donc expliquer pourquoi l'absorption intestinale du glucose dans l'anse alimentaire reste conservée dans les expériences de Cavin et al.

En conclusion, notre étude révèle un effet jusque-là insoupçonné de l'exclusion du tractus gastro-intestinal supérieur sur la modulation de l'absorption intestinale du glucose, et son rôle probable dans les changements de l'homéostasie glycémique postprandiale après RYGB (**figure 36**). Nos résultats n'excluent pas la contribution des autres mécanismes complexes et intriqués indépendants de la perte poids. Ces mécanismes comprennent : (i) la modification du métabolisme des acides biliaires et de ses voies de signalisation via FXR (Ryan et al., 2014) ou TGR5 (McGavigan et al., 2015), (ii) la sécrétion de peptides encore inconnus sécrétés par l'intestin proximal altérant la sécrétion (Rubino et al., 2006) ou l'action (Salinari et al., 2013) de l'insuline, (iii) des voies neuronales glucorégulatrices de détection des nutriments dans le jéjunum (Breen et al., 2012) ou la détection du glucose portal (Troy et al., 2008), (iv) et les modifications du microbiote intestinal (Tremaroli et al., 2015).

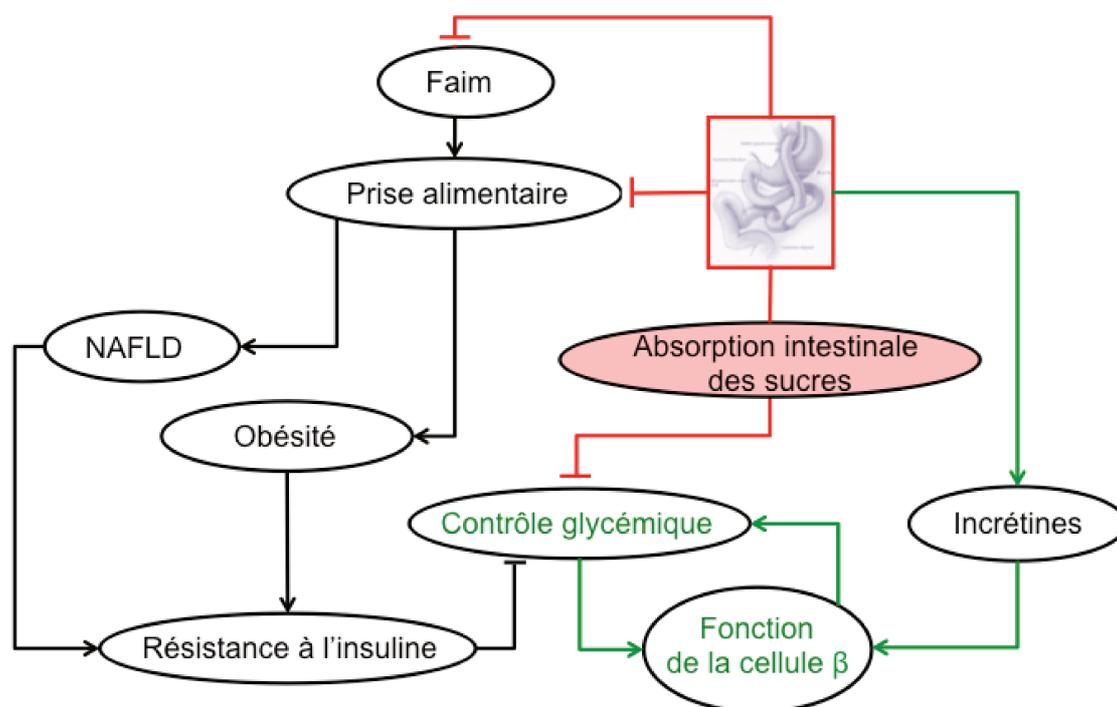


Figure 36. Mécanismes impliqués dans l'homéostasie du glucose après RYGB.

Même si d'autres mécanismes entrent en jeu, notre hypothèse permet également d'expliquer les résultats cliniques. Notamment, elle met en lumière les effets métaboliques plus importants des différentes variantes du RYGB avec une CL courte, comme le RYGB avec une courte CL (Pinheiro et al., 2008), le Gastric Bypass en Omega (Dixon et al., 2013) ou la dérivation bilio-pancréatique (Mingrone et al., 2015) et ouvre ainsi des perspectives cliniques importantes. Tout d'abord, nos résultats suggèrent que la longueur de la CL peut affecter significativement les résultats métaboliques du RYGB. À ce jour, il n'existe aucun consensus sur la longueur optimale des différentes anses intestinales après RYGB. Dans une étude américaine portant sur 215 chirurgiens, la longueur rapportée des anses intestinales variait de 35 à 250 cm pour l'anse alimentaire et de 10 à 250 cm pour l'anse biliaire, sachant que pour des raisons techniques, la longueur de l'anse commune est rarement mesurée en pratique courante au cours de l'intervention chirurgicale (Madan et al., 2008). Plusieurs équipes ont démontré que la perte de poids ainsi que la résolution des comorbidités associées à l'obésité étaient étroitement liées à la longueur de la CL (Brolin and Cody, 2007; McConnell et al., 2005; Nelson et al., 2006; Scopinaro et al., 1979; Sugerman et al., 1997). Ainsi, la réduction de la longueur de cette anse semble accroître la composante malabsorptive du RYGB, permettant une perte pondérale plus importante au prix d'une malnutrition plus sévère. Le raccourcissement de la CL associé à l'allongement de l'AL a été initialement proposé dans la prise en charge chirurgicale des patients super obèses. En 2006, Nelson et al. ont décrit le «very, very long limb gastric bypass» dans une série de patients super obèses, chez qui était confectionnée une CL de 100 cm, une BL de 60 cm et une très longue AL variant de 400 cm à 600 cm (Nelson et al., 2006). Dans cette étude, 82 % des patients avaient une perte d'excès de poids supérieure à

50 %. Cependant, parmi ces patients, neuf ont dû être réopérés en raison d'une malnutrition importante. Thurnheer et al. ont rapporté les résultats du «very long gastric bypass» réalisé chez 355 patients avec une CL encore plus courte mesurant en moyenne de 76 cm, une BL de 79 cm et une AL de 604 cm. Dans cette population, la perte moyenne d'excès de poids était de 74 %, 5 ans après la chirurgie avec un taux d'échec et de malnutrition relativement faible, d'environ 6 % et 1,7% respectivement (Thurnheer et al., 2012). Miyachi et al. ont proposé d'allonger la BL plutôt que l'AL et ont récemment étudié chez des rats opérés d'un RYGB, l'effet respectif de l'allongement de l'AL, de la BL, ou de ces deux anses. Ils ont pu montrer que l'allongement de la BL, avec ou sans allongement de l'AL, entraînait une diminution plus importante de l'excursion glycémique postprandiale (Miyachi et al., 2016). Cependant, les mécanismes physiologiques expliquant la supériorité métabolique de l'allongement de la BL sur l'allongement de l'AL, restent à déterminer. Quoiqu'il en soit, ces résultats expérimentaux convergent avec ceux qui sont observés chez des patients opérés d'un RYGB avec une BL longue. Ceux-ci présentaient une perte pondérale plus importante que ceux opérés d'un RYGB avec une AL longue (Nergaard et al., 2014). Cependant, l'effet de l'allongement de la BL sur la rémission du diabète n'a pu être observé en raison du petit nombre de patients diabétiques inclus dans cette étude. Dans un essai randomisé, Pinheiro et al. ont comparé deux types de RYGB: l'un avec une AL de 150 cm et une BL de 50 cm, et l'autre avec une AL de 250 cm et une BL de 250 cm (Pinheiro et al., 2006). Dans cette étude, le contrôle du diabète était obtenu chez 58 % des patients dans le premier groupe et chez 93 % des patients dans le second groupe. Cependant, dans cette étude, il était difficile de conclure quant au rôle respectif de l'allongement de l'anse alimentaire ou de celui de l'anse biliaire sur l'équilibre glycémique. Ces

résultats démontrent l'importance de la longueur des anses dans l'homéostasie du glucose après RYGB.

II. Perspectives

Le RYGB est une des interventions chirurgicales les plus efficaces, tant sur la perte de poids, que sur l'amélioration rapide et prolongée de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2 (Sjoholm et al., 2016). Comme nous l'avons vu, les mécanismes impliqués sont nombreux (Batterham and Cummings, 2016). La restauration de la sécrétion d'insuline participe grandement à l'amélioration de l'homéostasie du glucose après RYGB, et serait liée à la potentialisation de la sécrétion de GLP-1 (Holst and Madsbad, 2016). Cependant, des études chez l'Homme qui ont utilisé de l'Exendine 9, un antagoniste du récepteur au GLP-1 ont montré que le pic précoce de sécrétion d'insuline était maintenu et donc, indépendant du GLP-1 (Salehi et al., 2014). Face à ces constatations cliniques, nous avons émis l'hypothèse que le RYGB modifierait le métabolisme hépatique de l'insuline. En effet, après RYGB, on constate une régression spectaculaire des lésions hépatiques liées à l'obésité (Caiazzo et al., 2014; Lassailly et al., 2016), ce qui sous-entend également une probable amélioration du métabolisme hépatique de l'insuline. Afin d'étudier précisément la fonction du foie sur ce métabolisme, nous avons développé un modèle de RYGB, dans lequel nous mesurons directement dans la veine porte et dans les veines sus hépatiques, les concentrations d'hormones impliquées dans le métabolisme postprandial du glucose. Ce modèle permet de déterminer la participation du foie et des autres organes métaboliques dans la régulation de la glycémie, le métabolisme de l'insuline et des acides biliaires (**Cf revue présentée pages 217**). Nous avons également réalisé des biopsies

hépatiques et une analyse des différentes voies de signalisation de l'insuline grâce à des puces à ADN d'Affymetrix est en cours d'analyse.

Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic bile acid uptake in minipigs. O. Chávez-

Talavera, G. Baud, V. Spinelli, M. Daoudi, M. Kouach, JF. Goossens, E. Vallez, R. Caiazzo, M. Ghunaim, T. Hubert, S. Lestavel, A. Tailleux, B. Staels, F. Pattou. Article Soumis à *International Journal of Obesity* (en revision favorable)

Le Roux-en-Y bypass gastrique (RYGB) est l'une des procédures chirurgicales les plus efficaces dans la prise en charge de l'obésité morbide. Par ailleurs, le RYGB améliore le métabolisme glucidique indépendamment de la perte de poids par des mécanismes encore inconnus. Les acides biliaires (ABs) sont de bons candidats pour expliquer cet avantage métabolique, car ils régulent l'homéostasie du glucose et leurs concentrations systémiques augmentent après RYGB.

Dans cette étude, nous avons analysé les mécanismes impliqués dans l'augmentation des concentrations systémiques des ABs après RYGB et la fonction du foie dans celui-ci.

Pour cela, nous avons utilisé le miniporc de type Göttingen, chez qui nous avons mesuré simultanément les concentrations des ABs dans le sang portal et dans le sang systémique au cours d'un repas test standardisé avant et après RYGB.

Après RYGB, Les concentrations systémiques des ABs totaux étaient augmentés, en raison d'une augmentation des ABs conjugués. D'autre part, le ratio des ABs conjugués portal / systémique était diminué après RYGB, ce qui indique un rôle du foie dans les changements systémiques des concentrations des ABs. Enfin, l'expression hépatique des gènes codants pour les transporteurs des ABs était diminuée après RYGB. Au total, ces résultats suggèrent que l'augmentation des ABs systémiques après RYGB serait due à la diminution sélective du captage des ABs par le foie. Ainsi, les modifications de la fonction hépatique contribueraient à l'augmentation des ABs systémiques après RYGB.

Pour le clinicien, la question de la longueur optimale des anses intestinales reste en suspens. Pour répondre à cette question, nous avons déposé un Projet Hospitalier de Recherche Clinique intitulé «PréciSurg», dont l'objectif sera d'évaluer la longueur optimale de la BL et de la CL, permettant d'obtenir un effet maximal sur la perte de poids et la résolution des comorbidités métaboliques telles que le DT2, tout en limitant les carences nutritionnelles sévères. Par ailleurs, des études cliniques (Dixon et al., 2013) mais également chez le rongeur (Cavin et al., 2016b), ont montré une supériorité métabolique du gastric bypass en oméga, qui ne possède pas d'anse alimentaire par rapport au RYGB standard. Cependant, les mécanismes restent encore inexpliqués. Nous avons également développé un modèle de gastric bypass en Omega chez le miniporc, afin d'étudier précisément le rôle de l'anse biliaire sur le métabolisme postprandial du glucose. Enfin, même si ce modèle de RYGB chez le miniporc rend les procédures chirurgicales aisées et se rapproche le plus de celles qui sont réalisées chez l'Homme, l'absence de modèle pathologique de DT2 représente une limite majeure à l'approfondissement des mécanismes impliqués dans la rémission du DT2. Ainsi, sous la direction du Professeur François Pattou et du Docteur Thomas Hubert, nous développons un vaste projet « MetaboPig » visant à créer un modèle de miniporcs obèses et diabétiques grâce à l'association d'un régime obésogène et d'une réduction du pancréas fonctionnel par chirurgie.

Plus généralement, ce travail ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutique pour mimer l'effet métabolique de la chirurgie de l'obésité, notamment en réduisant l'absorption intestinale du glucose. Des études cliniques récentes ont confirmé le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de SGLT1, qui augmente la sécrétion de GLP-1 (Dobbins et al., 2015; Zambrowicz et al., 2012) et diminue l'excursion glycémique postprandiale (Dobbins et al., 2015), résultant d'une amélioration dose dépendante du contrôle de la glycémie, chez les patients diabétiques de type 2 (Rosenstock et al., 2015). Plus généralement, nos résultats suggèrent l'exploration de mesures alimentaires ou pharmacologiques alternatives visant à prévenir ou de traiter le DT2 par la réduction de la consommation simultanée de sucre et de sodium (Zeevi et al., 2015), la modulation du sodium endogène ou l'inhibition du transport intestinal du glucose (**Cf revue présentée pages 219**) (Baud et al., 2016b).

Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass

surgery. G. Baud, V. Raverdy, C. Bonner, M. Daoudi, R Caiazzo, F. Pattou. Surg Obes Relat Dis.

2016 Jul;12(6):1206-12. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.022. Epub 2016 Apr 26. Review

Résumé:

Le DT2 est caractérisé par un défaut combiné de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Depuis près d'un demi siècle, la chirurgie bariatrique et notamment, le RYGB ont montré des effets spectaculaires sur le contrôle glycémique remettant en cause le paradigme de la prise en charge médicale du DT2. Les modifications anatomiques et physiologiques semblent contribuer à l'amélioration de l'équilibre glycémique. Ainsi, l'analyse de ces mécanismes impliqués dans l'homéostasie glucidique permettrait de mieux comprendre la physiopathologie du DT2 et ainsi de développer de nouveaux traitements. De façon surprenante, parmi les nombreux mécanismes intriqués, l'absorption du glucose est encore peu considérée. Dans cet article, nous avons voulu décrire les mécanismes impliqués dans le cotransport actif sodium / glucose dans l'organisme mais également exposer les faits expérimentaux et cliniques en faveur de la modulation de la fonction de ces co transporteurs dans la prise en charge médicale et chirurgicale du DT2.

Références Bibliographiques

Aarsland, A., Chinkes, D., and Wolfe, R.R. (1997). Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. *The American journal of clinical nutrition* *65*, 1774-1782.

Abbott, C.R., Monteiro, M., Small, C.J., Sajedi, A., Smith, K.L., Parkinson, J.R., Ghatei, M.A., and Bloom, S.R. (2005). The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain research* *1044*, 127-131.

Adeva-Andany, M.M., Gonzalez-Lucan, M., Donapetry-Garcia, C., Fernandez-Fernandez, C., and Ameneiros-Rodriguez, E. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA clinical* *5*, 85-100.

Aggarwal, R., Harling, L., Efthimiou, E., Darzi, A., Athanasiou, T., and Ashrafian, H. (2016). The Effects of Bariatric Surgery on Cardiac Structure and Function: a Systematic Review of Cardiac Imaging Outcomes. *Obesity surgery* *26*, 1030-1040.

Ahren, B. (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. *Diabetologia* *43*, 393-410.

Ahren, B. (2009). Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov* *8*, 369-385.

Ailhaud, G. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* *24 Suppl 2*, S1-3.

Ait-Omar, A., Monteiro-Sepulveda, M., Poitou, C., Le Gall, M., Cotillard, A., Gilet, J., Garbin, K., Houllier, A., Chateau, D., Lacombe, A., et al. (2011). GLUT2 accumulation in enterocyte apical and intracellular membranes: a study in morbidly obese human subjects and ob/ob and high fat-fed mice. *Diabetes* *60*, 2598-2607.

Alfa, R.W., Park, S., Skelly, K.R., Poffenberger, G., Jain, N., Gu, X., Kockel, L., Wang, J., Liu, Y., Powers, A.C., et al. (2015). Suppression of insulin production and secretion by a decretin hormone. *Cell metabolism* *21*, 323-333.

Alvarado, F. (1967). Hypothesis for the interaction of phlorizin and phloretin with membrane carriers for sugars. *Biochimica et biophysica acta* *135*, 483-495.

Aronoff, S., Rosenblatt, S., Braithwaite, S., Egan, J.W., Mathisen, A.L., and Schneider, R.L. (2000). Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized

placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes care* 23, 1605-1611.

Aronoff, S.L., Berkowitz, K., Shreiner, B., and Want, L. (2004). Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* 17, 183-190.

Ashrafian, H., Bueter, M., Ahmed, K., Suliman, A., Bloom, S.R., Darzi, A., and Athanasiou, T. (2010). Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 11, 907-920.

Bailey, C.J., Iqbal, N., T'Joel, C., and List, J.F. (2012). Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, obesity & metabolism* 14, 951-959.

Bailey, C.J., and Turner, R.C. (1996). Metformin. *The New England journal of medicine* 334, 574-579.

Bakke, A.M., Chikwati, E.M., Venold, F.F., Sahlmann, C., Holm, H., Penn, M.H., Oropeza-Moe, M., and Krogdahl, A. (2014). Bile enhances glucose uptake, reduces permeability, and modulates effects of lectins, trypsin inhibitors and saponins on intestinal tissue. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology* 168, 96-109.

Baron, A.D., Schaeffer, L., Shragg, P., and Kolterman, O.G. (1987). Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 36, 274-283.

Batterham, R.L., Cohen, M.A., Ellis, S.M., Le Roux, C.W., Withers, D.J., Frost, G.S., Ghatei, M.A., and Bloom, S.R. (2003). Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *The New England journal of medicine* 349, 941-948.

Batterham, R.L., Cowley, M.A., Small, C.J., Herzog, H., Cohen, M.A., Dakin, C.L., Wren, A.M., Brynes, A.E., Low, M.J., Ghatei, M.A., et al. (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418, 650-654.

Batterham, R.L., and Cummings, D.E. (2016). Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes care* 39, 893-901.

Baud, G., Daoudi, M., Hubert, T., Raverdy, V., Pigeyre, M., Hervieux, E., Devienne, M., Ghunaim, M., Bonner, C., Quenon, A., et al. (2016a). Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell metabolism* 23, 547-553.

Baud, G., Raverdy, V., Bonner, C., Daoudi, M., Caiazzo, R., and Pattou, F. (2016b). Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 12, 1206-1212.

Beamish, A.J., Olbers, T., Kelly, A.S., and Inge, T.H. (2016). Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 13, 730-743.

- Berthoud, H.R. (2013). Medicine. Why does gastric bypass surgery work? *Science* *341*, 351-352.
- Bi, S., and Moran, T.H. (2002). Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides* *36*, 171-181.
- Bonadonna, R.C., Stumvoll, M., Fritsche, A., Muggeo, M., Haring, H., Bonora, E., and van Haeften, T.W. (2003). Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase beta-cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes: studies with a minimal model to assess beta-cell function. *Diabetes* *52*, 470-480.
- Bonner, C., Kerr-Conte, J., Gmyr, V., Queniat, G., Moerman, E., Thevenet, J., Beaucamps, C., Delalleau, N., Popescu, I., Malaisse, W.J., et al. (2015). Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature medicine* *21*, 512-517.
- Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., and Pujia, A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine* *15*, 1807-1821.
- Bourne, R.R., Stevens, G.A., White, R.A., Smith, J.L., Flaxman, S.R., Price, H., Jonas, J.B., Keeffe, J., Leasher, J., Naidoo, K., et al. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *The Lancet. Global health* *1*, e339-349.
- Bradley, D., Conte, C., Mittendorfer, B., Eagon, J.C., Varela, J.E., Fabbrini, E., Gastaldelli, A., Chambers, K.T., Su, X., Okunade, A., et al. (2012). Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and beta cell function. *The Journal of clinical investigation* *122*, 4667-4674.
- Breen, D.M., Rasmussen, B.A., Cote, C.D., Jackson, V.M., and Lam, T.K. (2013). Nutrient-sensing mechanisms in the gut as therapeutic targets for diabetes. *Diabetes* *62*, 3005-3013.
- Breen, D.M., Rasmussen, B.A., Kokorovic, A., Wang, R., Cheung, G.W., and Lam, T.K. (2012). Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nature medicine* *18*, 950-955.
- Breen, D.M., Yang, C.S., and Lam, T.K. (2011). Gut-brain signalling: how lipids can trigger the gut. *Diabetes/metabolism research and reviews* *27*, 113-119.
- Brolin, R.E., and Cody, R.P. (2007). Adding malabsorption for weight loss failure after gastric bypass. *Surgical endoscopy* *21*, 1924-1926.
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrenbach, K., Banel, D., Jensen, M.D., Pories, W.J., Bantle, J.P., and Sledge, I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* *122*, 248-256 e245.

Bueter, M., Miras, A.D., Chichger, H., Fenske, W., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Unwin, R.J., Lutz, T.A., Spector, A.C., and le Roux, C.W. (2011). Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiology & behavior* 104, 709-721.

Butler, P.C., and Rizza, R.A. (1991). Contribution to postprandial hyperglycemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose-intolerant or NIDDM patients. *Diabetes* 40, 73-81.

Caiazzo, R., Arnalsteen, L., Pigeyre, M., Dezfoulian, G., Verkindt, H., Kirkby-Bott, J., Mathurin, P., Fontaine, P., Romon, M., and Pattou, F. (2010). Long-term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *The British journal of surgery* 97, 884-891.

Caiazzo, R., Gmyr, V., Hubert, T., Delalleau, N., Lamberts, R., Moerman, E., Kerr-Conte, J., and Pattou, F. (2007). Evaluation of alternative sites for islet transplantation in the minipig: interest and limits of the gastric submucosa. *Transplantation proceedings* 39, 2620-2623.

Caiazzo, R., Lassailly, G., Leteurtre, E., Baud, G., Verkindt, H., Raverdy, V., Buob, D., Pigeyre, M., Mathurin, P., and Pattou, F. (2014). Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Annals of surgery* 260, 893-898; discussion 898-899.

Callaghan, B.C., Cheng, H.T., Stables, C.L., Smith, A.L., and Feldman, E.L. (2012). Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet. Neurology* 11, 521-534.

Camasta, S., Muscelli, E., Gastaldelli, A., Holst, J.J., Astiarraga, B., Baldi, S., Nannipieri, M., Ciociaro, D., Anselmino, M., Mari, A., et al. (2013). Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and beta-cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes* 62, 3709-3717.

Campbell, J.E., and Drucker, D.J. (2015). Islet alpha cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 11, 329-338.

Cases, J.A., Gabriely, I., Ma, X.H., Yang, X.M., Michaeli, T., Fleischer, N., Rossetti, L., and Barzilai, N. (2001). Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. *Diabetes* 50, 348-352.

Cavin, J.B., Couvelard, A., Lebtahi, R., Ducroc, R., Arapis, K., Voitellier, E., Cluzeaud, F., Gillard, L., Hourseau, M., Mikail, N., et al. (2016a). Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology* 150, 454-464 e459.

Cavin, J.B., Voitellier, E., Cluzeaud, F., Kapel, N., Marmuse, J.P., Chevallier, J.M., Msika, S., Bado, A., and Le Gall, M. (2016b). Malabsorption and intestinal adaptation after one anastomosis gastric bypass compared with Roux-en-Y gastric bypass in rats. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 311, G492-500.

- Chandarana, K., Gelegen, C., Karra, E., Choudhury, A.I., Drew, M.E., Fauveau, V., Viollet, B., Andreelli, F., Withers, D.J., and Batterham, R.L. (2011). Diet and gastrointestinal bypass-induced weight loss: the roles of ghrelin and peptide YY. *Diabetes* 60, 810-818.
- Chang, S.H., Stoll, C.R., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J., and Colditz, G.A. (2014). The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery* 149, 275-287.
- Chen, M., Bergman, R.N., and Porte, D., Jr. (1988). Insulin resistance and beta-cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 67, 951-957.
- Cherrington, A.D. (1999). Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes* 48, 1198-1214.
- Cook, G.C. (1977). Rates and mechanisms of glucose, galactose, and xylose absorption in man in vivo. *Scandinavian journal of gastroenterology* 12, 733-737.
- Courcoulas, A.P., Belle, S.H., Neiberg, R.H., Pierson, S.K., Eagleton, J.K., Kalarchian, M.A., DeLany, J.P., Lang, W., and Jakicic, J.M. (2015). Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery* 150, 931-940.
- Craig, R.M., and Ehrenpreis, E.D. (1999). D-xylose testing. *Journal of clinical gastroenterology* 29, 143-150.
- Crane, R.K. (1977). The gradient hypothesis and other models of carrier-mediated active transport. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology* 78, 99-159.
- Crespin, S.R., Greenough, W.B., 3rd, and Steinberg, D. (1969). Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids. *J Clin Invest* 48, 1934-1943.
- Croset, M., Rajas, F., Zitoun, C., Hurot, J.M., Montano, S., and Mithieux, G. (2001). Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes* 50, 740-746.
- Cryer, P.E. (2013). Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 369, 362-372.
- Cryer, P.E. (2014). Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 63, 2188-2195.
- Danaei, G., Lawes, C.M., Vander Hoorn, S., Murray, C.J., and Ezzati, M. (2006). Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368, 1651-1659.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Zitoun, C., Duchamp, A., Backhed, F., and Mithieux, G. (2016). Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. *Cell metabolism* 24, 151-157.

De Vos, A., Heimberg, H., Quartier, E., Huypens, P., Bouwens, L., Pipeleers, D., and Schuit, F. (1995). Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression. *The Journal of clinical investigation* *96*, 2489-2495.

Debnam, E.S., and Levin, R.J. (1975). Effects of fasting and semistarvation on the kinetics of active and passive sugar absorption across the small intestine in vivo. *The Journal of physiology* *252*, 681-700.

Decode Study Group, t.E.D.E.G. (2001). Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Archives of internal medicine* *161*, 397-405.

Deeb, S.S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamaki, J., Mykkanen, L., Kuusisto, J., Laakso, M., Fujimoto, W., and Auwerx, J. (1998). A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature genetics* *20*, 284-287.

DeFronzo, R.A., Ratner, R.E., Han, J., Kim, D.D., Fineman, M.S., and Baron, A.D. (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* *28*, 1092-1100.

Dinneen, S., Alzaid, A., Turk, D., and Rizza, R. (1995). Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* *38*, 337-343.

Dinneen, S., Gerich, J., and Rizza, R. (1992). Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* *327*, 707-713.

Dirksen, C., Bojsen-Moller, K.N., Jorgensen, N.B., Jacobsen, S.H., Kristiansen, V.B., Naver, L.S., Hansen, D.L., Worm, D., Holst, J.J., and Madsbad, S. (2013a). Exaggerated release and preserved insulinotropic action of glucagon-like peptide-1 underlie insulin hypersecretion in glucose-tolerant individuals after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* *56*, 2679-2687.

Dirksen, C., Jorgensen, N.B., Bojsen-Moller, K.N., Kielgast, U., Jacobsen, S.H., Clausen, T.R., Worm, D., Hartmann, B., Rehfeld, J.F., Damgaard, M., et al. (2013b). Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *International journal of obesity* *37*, 1452-1459.

Dixon, J.B., Chuang, L.M., Chong, K., Chen, S.C., Lambert, G.W., Straznicki, N.E., Lambert, E.A., and Lee, W.J. (2013). Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* *36*, 20-26.

Dobbins, R.L., Greenway, F.L., Chen, L., Liu, Y., Breed, S.L., Andrews, S.M., Wald, J.A., Walker, A., and Smith, C.D. (2015). Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* *308*, G946-954.

- Doyle, M.E., and Egan, J.M. (2007). Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 113, 546-593.
- Drozdzowski, L.A., and Thomson, A.B. (2006). Intestinal sugar transport. *World journal of gastroenterology : WJG* 12, 1657-1670.
- Drucker, D.J. (2003). Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular endocrinology* 17, 161-171.
- Drucker, D.J. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* 3, 153-165.
- Drucker, D.J., and Nauck, M.A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368, 1696-1705.
- Dubois, M., Kerr-Conte, J., Gmyr, V., Bouckenooghe, T., Muharram, G., D'Herbomez, M., Martin-Ponthieu, A., Vantghem, M.C., Vandewalle, B., and Pattou, F. (2004). Non-esterified fatty acids are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration. *Diabetologia* 47, 463-469.
- Dunning, B.E., and Gerich, J.E. (2007). The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocrine reviews* 28, 253-283.
- Duparc, T. (2012). Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus. Doctorat de l'universite de toulouse
- Dutia, R., Embrey, M., O'Brien, S., Haeusler, R.A., Agenor, K.K., Homel, P., McGinty, J., Vincent, R.P., Alaghband-Zadeh, J., Staels, B., et al. (2015). Temporal changes in bile acid levels and 12alpha-hydroxylation after Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes. *International journal of obesity* 39, 806-813.
- Dyer, J., Wood, I.S., Palejwala, A., Ellis, A., and Shirazi-Beechey, S.P. (2002). Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 282, G241-248.
- Eberts, T.J., Sample, R.H., Glick, M.R., and Ellis, G.H. (1979). A simplified, colorimetric micromethod for xylose in serum or urine, with phloroglucinol. *Clinical chemistry* 25, 1440-1443.
- Ekberg, K., Landau, B.R., Wajngot, A., Chandramouli, V., Efendic, S., Brunengraber, H., and Wahren, J. (1999). Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes* 48, 292-298.
- Eliasson, B., Liakopoulos, V., Franzen, S., Naslund, I., Svensson, A.M., Ottosson, J., and Gudbjornsdottir, S. (2015). Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 3, 847-854.

- Elliott, A.D., Ustione, A., and Piston, D.W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic alpha-cell by lowering cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308, E130-143.
- Falken, Y., Hellstrom, P.M., Holst, J.J., and Naslund, E. (2011). Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96, 2227-2235.
- Faust, R.G., Hollifield, J.W., and Leadbetter, M.G. (1967). D-xylose: active intestinal transport in a sodium ion substituted lithium medium. *Nature* 215, 1297-1298.
- Fehmann, H.C., Bode, H.P., Ebert, T., Karl, A., and Goke, B. (1997). Interaction of GLP-I and leptin at rat pancreatic B-cells: effects on insulin secretion and signal transduction. *Horm Metab Res* 29, 572-576.
- Ferrannini, E., Bjorkman, O., Reichard, G.A., Jr., Pilo, A., Olsson, M., Wahren, J., and DeFronzo, R.A. (1985). The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes* 34, 580-588.
- Ferrannini, E., and Mari, A. (2014). beta-Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental* 63, 1217-1227.
- Ferrannini, E., and Mingrone, G. (2009). Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes care* 32, 514-520.
- Ferrannini, E., Natali, A., Muscelli, E., Nilsson, P.M., Golay, A., Laakso, M., Beck-Nielsen, H., Mari, A., and Investigators, R. (2011). Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* 54, 1507-1516.
- Ferraris, R.P., and Diamond, J. (1997). Regulation of intestinal sugar transport. *Physiological reviews* 77, 257-302.
- Flum, D.R., Devlin, A., Wright, A.S., Figueredo, E., Alyea, E., Hanley, P.W., Lucas, M.K., and Cummings, D.E. (2007). Development of a porcine Roux-en-Y gastric bypass survival model for the study of post-surgical physiology. *Obesity surgery* 17, 1332-1339.
- Flynn, C.R., Albaugh, V.L., Cai, S., Cheung-Flynn, J., Williams, P.E., Brucker, R.M., Bordenstein, S.R., Guo, Y., Wasserman, D.H., and Abumrad, N.N. (2015). Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nature communications* 6, 7715.
- Fordtran, J.S., Soergel, K.H., and Ingelfinger, F.J. (1962). Intestinal absorption of D-xylose in man. *The New England journal of medicine* 267, 274-279.
- Frikke-Schmidt, H., and Seeley, R.J. (2016). Defending a new hypothesis of how bariatric surgery works. *Obesity* 24, 555.

- Fruhbeck, G., Diez-Caballero, A., Gil, M.J., Montero, I., Gomez-Ambrosi, J., Salvador, J., and Cienfuegos, J.A. (2004a). The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obesity surgery* 14, 606-612.
- Fruhbeck, G., Rotellar, F., Hernandez-Lizoain, J.L., Gil, M.J., Gomez-Ambrosi, J., Salvador, J., and Cienfuegos, J.A. (2004b). Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obesity surgery* 14, 1208-1215.
- Fu, Z., Gilbert, E.R., and Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 9, 25-53.
- Fujikawa, T., Berglund, E.D., Patel, V.R., Ramadori, G., Vianna, C.R., Vong, L., Thorel, F., Chera, S., Herrera, P.L., Lowell, B.B., et al. (2013). Leptin engages a hypothalamic neurocircuitry to permit survival in the absence of insulin. *Cell metabolism* 18, 431-444.
- Fujita, Y., Kojima, H., Hidaka, H., Fujimiya, M., Kashiwagi, A., and Kikkawa, R. (1998). Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Diabetologia* 41, 1459-1466.
- Furet, J.P., Kong, L.C., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J.L., Mariat, D., Corthier, G., Dore, J., Henegar, C., et al. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 59, 3049-3057.
- Gerhard, G.S., Styer, A.M., Wood, G.C., Roesch, S.L., Petrick, A.T., Gabrielsen, J., Strodel, W.E., Still, C.D., and Argyropoulos, G. (2013). A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes care* 36, 1859-1864.
- Gerich, J.E. (1998). The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine reviews* 19, 491-503.
- Gibson, G.R., and Roberfroid, M.B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition* 125, 1401-1412.
- Global BMI Mortality Collaboration (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 388, 776-786.
- Goldberg, R.B., Einhorn, D., Lucas, C.P., Rendell, M.S., Damsbo, P., Huang, W.C., Strange, P., and Brodows, R.G. (1998). A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care* 21, 1897-1903.
- Goncalves, D., Barataud, A., De Vadder, F., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., and Mithieux, G. (2015). Bile Routing Modification Reproduces Key Features of Gastric Bypass in Rat. *Annals of surgery*.

- Gonzalo, S., and Linder, M.E. (1998). SNAP-25 palmitoylation and plasma membrane targeting require a functional secretory pathway. *Mol Biol Cell* *9*, 585-597.
- Gorboulev, V., Schurmann, A., Vallon, V., Kipp, H., Jaschke, A., Klessen, D., Friedrich, A., Scherneck, S., Rieg, T., Cunard, R., et al. (2012). Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* *61*, 187-196.
- Gregori, C., Guillet-Deniau, I., Girard, J., Decaux, J.F., and Pichard, A.L. (2006). Insulin regulation of glucokinase gene expression: evidence against a role for sterol regulatory element binding protein 1 in primary hepatocytes. *FEBS letters* *580*, 410-414.
- Griffen, W.O., Jr., Young, V.L., and Stevenson, C.C. (1977). A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Annals of surgery* *186*, 500-509.
- Gromada, J., Franklin, I., and Wollheim, C.B. (2007). Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* *28*, 84-116.
- Guenard, F., Deshaies, Y., Cianflone, K., Kral, J.G., Marceau, P., and Vohl, M.C. (2013). Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *110*, 11439-11444.
- Guerre-Millo, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism* *30*, 13-19.
- Guler, H.P., Schmid, C., Zapf, J., and Froesch, E.R. (1989). Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* *86*, 2868-2872.
- Hallersund, P., Sjöström, L., Olbers, T., Lonroth, H., Jacobson, P., Wallenius, V., Naslund, I., Carlsson, L.M., and Fandriks, L. (2012). Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis - long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS one* *7*, e49696.
- Hansen, C.F., Bueter, M., Theis, N., Lutz, T., Paulsen, S., Dalboge, L.S., Vrang, N., and Jelsing, J. (2013). Hypertrophy dependent doubling of L-cells in Roux-en-Y gastric bypass operated rats. *PLoS one* *8*, e65696.
- Hartstra, A.V., Bouter, K.E., Backhed, F., and Nieuwdorp, M. (2015). Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes care* *38*, 159-165.
- Hattersley, A.T., and Thorens, B. (2015). Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *The New England journal of medicine* *373*, 974-976.
- Helliwell, P.A., Richardson, M., Affleck, J., and Kellett, G.L. (2000). Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brush-border fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabetes. *The Biochemical journal* *350 Pt 1*, 163-169.

- Henquin, J.C., Nenquin, M., Ravier, M.A., and Szollosi, A. (2009). Shortcomings of current models of glucose-induced insulin secretion. *Diabetes, obesity & metabolism* *11 Suppl 4*, 168-179.
- Heyman, M., Desjeux, J.F., Grasset, E., Dumontier, A.M., and Lestradet, H. (1981). Relationship between transport of D-xylose and other monosaccharides in jejunal mucosa of children. *Gastroenterology* *80*, 758-762.
- Heyman, M., Dumontier, A.M., and Desjeux, J.F. (1980). Xylose transport pathways in rabbit ileum. *The American journal of physiology* *238*, G326-331.
- Hickey, M.S., Pories, W.J., MacDonald, K.G., Jr., Cory, K.A., Dohm, G.L., Swanson, M.S., Israel, R.G., Barakat, H.A., Considine, R.V., Caro, J.F., et al. (1998). A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Annals of surgery* *227*, 637-643; discussion 643-634.
- Himpens, J., Dobbeleir, J., and Peeters, G. (2010). Long-term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Obesity. *Annals of Surgery* *252*, 319-324.
- Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A., Matthews, D.R., and Neil, H.A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* *359*, 1577-1589.
- Holst, J.J., and Madsbad, S. (2016). Mechanisms of surgical control of type 2 diabetes: GLP-1 is key factor. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* *12*, 1236-1242.
- Hounnou, G., Destrieux, C., Desme, J., Bertrand, P., and Velut, S. (2002). Anatomical study of the length of the human intestine. *Surgical and radiologic anatomy : SRA* *24*, 290-294.
- Hu, F.B., van Dam, R.M., and Liu, S. (2001). Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* *44*, 805-817.
- Hubert, H.B., Feinleib, M., McNamara, P.M., and Castelli, W.P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* *67*, 968-977.
- Hubert, T., Jany, T., Marcelli-Tourvieille, S., Nunes, B., Gmyr, V., Kerr-Conte, J., Vantyghem, M.C., and Pattou, F. (2005). Acute insulin response of donors is correlated with pancreatic islet isolation outcome in the pig. *Diabetologia* *48*, 2069-2073.
- Inagaki, N., Gono, T., Clement, J.P.t., Namba, N., Inazawa, J., Gonzalez, G., Aguilar-Bryan, L., Seino, S., and Bryan, J. (1995). Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* *270*, 1166-1170.
- Institut de veille sanitaire, Ricci, P., Blotière, P., Simon, D., Tuppin, P., and Ricordeau, P. (2010). diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *BEH* *42-43*, 425-432.

Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A.L., Tsapas, A., Wender, R., and Matthews, D.R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 38, 140-149.

Itoh, Y., Kawamata, Y., Harada, M., Kobayashi, M., Fujii, R., Fukusumi, S., Ogi, K., Hosoya, M., Tanaka, Y., Uejima, H., et al. (2003). Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 422, 173-176.

Ilyedjian, P.B. (2009). Molecular physiology of mammalian glucokinase. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 66, 27-42.

Jacobsen, S.H., Olesen, S.C., Dirksen, C., Jorgensen, N.B., Bojsen-Moller, K.N., Kielgast, U., Worm, D., Almdal, T., Naver, L.S., Hvolris, L.E., et al. (2012). Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obesity surgery* 22, 1084-1096.

Jorgensen, N.B., Dirksen, C., Bojsen-Moller, K.N., Jacobsen, S.H., Worm, D., Hansen, D.L., Kristiansen, V.B., Naver, L., Madsbad, S., and Holst, J.J. (2013). Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 62, 3044-3052.

Jumpertz, R., Le, D.S., Turnbaugh, P.J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J.I., and Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition* 94, 58-65.

Jurgens, C.A., Toukatly, M.N., Fligner, C.L., Udayasankar, J., Subramanian, S.L., Zraika, S., Aston-Mourney, K., Carr, D.B., Westermarck, P., Westermarck, G.T., et al. (2011). beta-cell loss and beta-cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *The American journal of pathology* 178, 2632-2640.

Jurowich, C.F., Rikkala, P.R., Thalheimer, A., Wichelmann, C., Seyfried, F., Sander, V., Kreissl, M., Germer, C.T., Koepsell, H., and Otto, C. (2013). Duodenal-jejunal bypass improves glycemia and decreases SGLT1-mediated glucose absorption in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Annals of surgery* 258, 89-97.

Kahn, S.E., Cooper, M.E., and Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383, 1068-1083.

Kahn, S.E., Prigeon, R.L., McCulloch, D.K., Boyko, E.J., Bergman, R.N., Schwartz, M.W., Neifing, J.L., Ward, W.K., Beard, J.C., Palmer, J.P., et al. (1993). Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42, 1663-1672.

Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., and Backhed, F. (2013a). Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes* 62, 3341-3349.

- Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergstrom, G., Behre, C.J., Fagerberg, B., Nielsen, J., and Backhed, F. (2013b). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* *498*, 99-103.
- Kellett, G.L. (2001). The facilitated component of intestinal glucose absorption. *The Journal of physiology* *531*, 585-595.
- Kellett, G.L., and Brot-Laroche, E. (2005). Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes* *54*, 3056-3062.
- Kelley, D., Mitrakou, A., Marsh, H., Schwenk, F., Benn, J., Sonnenberg, G., Arcangeli, M., Aoki, T., Sorensen, J., Berger, M., et al. (1988). Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *The Journal of clinical investigation* *81*, 1563-1571.
- Klingenspor, M. (2003). Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Experimental physiology* *88*, 141-148.
- Kohan, D.E., Fioretto, P., Tang, W., and List, J.F. (2014). Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international* *85*, 962-971.
- Kohli, R., Bradley, D., Setchell, K.D., Eagon, J.C., Abumrad, N., and Klein, S. (2013). Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* *98*, E708-712.
- Kootte, R.S., Vrieze, A., Holleman, F., Dallinga-Thie, G.M., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Groen, A.K., Hoekstra, J.B., Strees, E.S., and Nieuwdorp, M. (2012). The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* *14*, 112-120.
- Kuipers, F., Bloks, V.W., and Groen, A.K. (2014). Beyond intestinal soap--bile acids in metabolic control. *Nature reviews. Endocrinology* *10*, 488-498.
- Kwok, C.S., Pradhan, A., Khan, M.A., Anderson, S.G., Keavney, B.D., Myint, P.K., Mamas, M.A., and Loke, Y.K. (2014). Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* *173*, 20-28.
- Laferrere, B., Teixeira, J., McGinty, J., Tran, H., Egger, J.R., Colarusso, A., Kovack, B., Bawa, B., Koshy, N., Lee, H., et al. (2008). Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* *93*, 2479-2485.
- Lam, T.K. (2010). Neuronal regulation of homeostasis by nutrient sensing. *Nature medicine* *16*, 392-395.
- Lamy, C.M., Sanno, H., Labouebe, G., Picard, A., Magnan, C., Chatton, J.Y., and Thorens, B. (2014). Hypoglycemia-activated GLUT2 neurons of the nucleus tractus solitarius stimulate vagal activity and glucagon secretion. *Cell Metab* *19*, 527-538.

- Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeyre, M., Verkindt, H., Labreuche, J., Raverdy, V., Leteurre, E., Dharancy, S., Louvet, A., et al. (2015). Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 149, 379-388.
- Lassailly, G., Caiazzo, R., Pattou, F., and Mathurin, P. (2016). Therapeutic landscape of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* *In press*.
- le Roux, C.W., Borg, C., Wallis, K., Vincent, R.P., Bueter, M., Goodlad, R., Ghatei, M.A., Patel, A., Bloom, S.R., and Aylwin, S.J. (2010). Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Annals of surgery* 252, 50-56.
- le Roux, C.W., Welbourn, R., Werling, M., Osborne, A., Kokkinos, A., Laurenus, A., Lonroth, H., Fandriks, L., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., et al. (2007). Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery* 246, 780-785.
- Lecompte, S. (2012). Etude du rôle du gène PROX1 dans le diabète de type 2. Thèse de doctorat d'université en Sciences de la Vie et de la Santé.
- Lee, Y.H., Magkos, F., Mantzoros, C.S., and Kang, E.S. (2011). Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism: clinical and experimental* 60, 1664-1672.
- Lehmann, A., and Hornby, P.J. (2016). Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 310, G887-898.
- Levy, J.C., Matthews, D.R., and Hermans, M.P. (1998). Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care* 21, 2191-2192.
- Liddle, R.A. (1995). Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. *The American journal of physiology* 269, G319-327.
- Liou, A.P., Paziuk, M., Luevano, J.M., Jr., Machineni, S., Turnbaugh, P.J., and Kaplan, L.M. (2013). Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science translational medicine* 5, 178ra141.
- MacDonald, P.E., El-Kholy, W., Riedel, M.J., Salapatek, A.M., Light, P.E., and Wheeler, M.B. (2002). The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 51 Suppl 3, S434-442.
- Madan, A.K., Harper, J.L., and Tichansky, D.S. (2008). Techniques of laparoscopic gastric bypass: on-line survey of American Society for Bariatric Surgery practicing surgeons. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 4, 166-172; discussion 172-163.
- Maffei, A., Segal, A.M., Alvarez-Perez, J.C., Garcia-Ocana, A., and Harris, P.E. (2015). Anti-incretin, Anti-proliferative Action of Dopamine on beta-Cells. *Molecular endocrinology* 29, 542-557.

- Magkos, F., Bradley, D., Eagon, J.C., Patterson, B.W., and Klein, S. (2016). Effect of Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding on gastrointestinal metabolism of ingested glucose. *The American journal of clinical nutrition* *103*, 61-65.
- Magnan, C., and Ktorza, A. (2005). Production and secretion of insulin by the pancreatic b-cell. *EMC-Endocrinologie* *2*, 241–264.
- Magnusson, I., Rothman, D.L., Katz, L.D., Shulman, R.G., and Shulman, G.I. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *The Journal of clinical investigation* *90*, 1323-1327.
- Mantzoros, C.S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T.A., Kim, S.Y., Hamnvik, O.P., and Koniaris, A. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* *301*, E567-584.
- Mari, A., Tura, A., Natali, A., Anderwald, C., Balkau, B., Lalic, N., Walker, M., Ferrannini, E., and Investigators, R. (2011). Influence of hyperinsulinemia and insulin resistance on in vivo beta-cell function: their role in human beta-cell dysfunction. *Diabetes* *60*, 3141-3147.
- Martin, M.G., Turk, E., Lostao, M.P., Kerner, C., and Wright, E.M. (1996). Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nature genetics* *12*, 216-220.
- Mason, E.E., and Ito, C. (1969). Gastric bypass. *Annals of surgery* *170*, 329-339.
- Mathurin, P., Hollebecque, A., Arnalsteen, L., Buob, D., Leteurtre, E., Caiazzo, R., Pigeyre, M., Verkindt, H., Dharancy, S., Louvet, A., et al. (2009). Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* *137*, 532-540.
- Matschinsky, F.M. (1990). Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* *39*, 647-652.
- Matschinsky, F.M. (2002). Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* *51 Suppl 3*, S394-404.
- McCarthy, M.I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *The New England journal of medicine* *363*, 2339-2350.
- McConnell, D.B., O'Rourke R, W., and Deveney, C.W. (2005). Common channel length predicts outcomes of biliopancreatic diversion alone and with the duodenal switch surgery. *American journal of surgery* *189*, 536-540; discussion 540.
- McGavigan, A.K., Garibay, D., Henseler, Z.M., Chen, J., Bettaieb, A., Haj, F.G., Ley, R.E., Chouinard, M.L., and Cummings, B.P. (2015). TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut*.
- Mendieta-Zeron, H., Larrad-Jimenez, A., Burrell, M.A., Rodriguez, M.M., Da Boit, K., Fruhbeck, G., and Dieguez, C. (2011). Biliopancreatic diversion induces villi

elongation and cholecystokinin and ghrelin increase. *Diabetes & metabolic syndrome* 5, 66-70.

Meyer-Gerspach, A.C., Steinert, R.E., Keller, S., Malarski, A., Schulte, F.H., and Beglinger, C. (2013). Effects of chenodeoxycholic acid on the secretion of gut peptides and fibroblast growth factors in healthy humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98, 3351-3358.

Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaiconelli, A., Nanni, G., Castagneto, M., Bornstein, S., and Rubino, F. (2015). Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 386, 964-973.

Mithieux, G., Bady, I., Gautier, A., Croset, M., Rajas, F., and Zitoun, C. (2004). Induction of control genes in intestinal gluconeogenesis is sequential during fasting and maximal in diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 286, E370-375.

Mithieux, G., Gautier-Stein, A., Rajas, F., and Zitoun, C. (2006a). Contribution of intestine and kidney to glucose fluxes in different nutritional states in rat. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 143, 195-200.

Mithieux, G., Rajas, F., and Zitoun, C. (2006b). Glucose utilization is suppressed in the gut of insulin-resistant high fat-fed rats and is restored by metformin. *Biochemical pharmacology* 72, 1757-1762.

Mittelman, S.D., Fu, Y.Y., Rebrin, K., Steil, G., and Bergman, R.N. (1997). Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *The Journal of clinical investigation* 100, 3121-3130.

Miyachi, T., Nagao, M., Shibata, C., Kitahara, Y., Tanaka, N., Watanabe, K., Tsuchiya, T., Motoi, F., Naitoh, T., and Unno, M. (2016). Biliopancreatic limb plays an important role in metabolic improvement after duodenal-jejunal bypass in a rat model of diabetes. *Surgery* 159, 1360-1371.

Miyamoto, K., Hase, K., Taketani, Y., Minami, H., Oka, T., Nakabou, Y., and Hagihira, H. (1991). Diabetes and glucose transporter gene expression in rat small intestine. *Biochemical and biophysical research communications* 181, 1110-1117.

Moeri, R., Golay, A., Schutz, Y., Temler, E., Jequier, E., and Felber, J.P. (1988). Oxidative and nonoxidative glucose metabolism following graded doses of oral glucose in man. *Diabete & metabolisme* 14, 1-7.

Monnier, L., Colette, C., Dunseath, G.J., and Owens, D.R. (2007). The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes care* 30, 263-269.

Moore, M.C., Coate, K.C., Winnick, J.J., An, Z., and Cherrington, A.D. (2012). Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. *Adv Nutr* 3, 286-294.

Moriarty, P., Dimaline, R., Thompson, D.G., and Dockray, G.J. (1997). Characterization of cholecystokininA and cholecystokininB receptors expressed by vagal afferent neurons. *Neuroscience* 79, 905-913.

Morris, A.P., Voight, B.F., Teslovich, T.M., Ferreira, T., Segre, A.V., Steinthorsdottir, V., Strawbridge, R.J., Khan, H., Grallert, H., Mahajan, A., et al. (2012). Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature genetics* 44, 981-990.

Mortensen, K., Christensen, L.L., Holst, J.J., and Orskov, C. (2003). GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory peptides* 114, 189-196.

Mumphrey, M.B., Patterson, L.M., Zheng, H., and Berthoud, H.R. (2013). Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 25, e70-79.

Nakagami, T., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Tajima, N., Hu, G., and Borch-Johnsen, K. (2006). Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 13, 555-561.

Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Thomsen, A.B., During, M., Shah, N., Tankova, T., Mitha, I., and Matthews, D.R. (2013). Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, obesity & metabolism* 15, 204-212.

Nauck, M.A., Bartels, E., Orskov, C., Ebert, R., and Creutzfeldt, W. (1993). Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 912-917.

Nauck, M.A., and Meier, J.J. (2016). The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 4, 525-536.

Nauck, M.A., Vardarli, I., Deacon, C.F., Holst, J.J., and Meier, J.J. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 54, 10-18.

NCD Risk Factor Collaboration (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387, 1513-1530.

Nedergaard, J., Golozoubova, V., Matthias, A., Asadi, A., Jacobsson, A., and Cannon, B. (2001). UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochim Biophys Acta* *1504*, 82-106.

Neff, K.J., Baud, G., Raverdy, V., Caiazzo, R., Verkindt, H., Noel, C., le Roux, C.W., and Pattou, F. (2016). Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study. *Obesity surgery*.

Nelson, W.K., Fatima, J., Houghton, S.G., Thompson, G.B., Kendrick, M.L., Mai, J.L., Kennel, K.A., and Sarr, M.G. (2006). The malabsorptive very, very long limb Roux-en-Y gastric bypass for super obesity: results in 257 patients. *Surgery* *140*, 517-522, discussion 522-513.

Nergaard, B.J., Leifsson, B.G., Hedenbro, J., and Gislason, H. (2014). Gastric Bypass with Long Alimentary Limb or Long Pancreato-Biliary Limb-Long-Term Results on Weight Loss, Resolution of Co-morbidities and Metabolic Parameters. *Obesity surgery* *24*, 1595-1602.

Newsholme, P., Bender, K., Kiely, A., and Brennan, L. (2007). Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochemical Society transactions* *35*, 1180-1186.

Nguyen, N.Q., Debreceni, T.L., Bambrick, J.E., Chia, B., Deane, A.M., Wittert, G., Rayner, C.K., Horowitz, M., and Young, R.L. (2014). Upregulation of intestinal glucose transporters after Roux-en-Y gastric bypass to prevent carbohydrate malabsorption. *Obesity* *22*, 2164-2171.

Nguyen, N.Q., Debreceni, T.L., Bambrick, J.E., Chia, B., Wishart, J., Deane, A.M., Rayner, C.K., Horowitz, M., and Young, R.L. (2015). Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* *100*, 968-976.

Nightingale, J., Woodward, J.M., Small, B., and Nutrition Committee of the British Society of, G. (2006). Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* *55 Suppl 4*, iv1-12.

Nolan, C.J., Leahy, J.L., Delghingaro-Augusto, V., Moibi, J., Soni, K., Peyot, M.L., Fortier, M., Guay, C., Lamontagne, J., Barbeau, A., et al. (2006). Beta cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia* *49*, 2120-2130.

Nomura, N., Verdon, G., Kang, H.J., Shimamura, T., Nomura, Y., Sonoda, Y., Hussien, S.A., Qureshi, A.A., Coincon, M., Sato, Y., et al. (2015). Structure and mechanism of the mammalian fructose transporter GLUT5. *Nature* *526*, 397-401.

Nordlie, R.C., Foster, J.D., and Lange, A.J. (1999). Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr* *19*, 379-406.

O'Brien, P.E., MacDonald, L., Anderson, M., Brennan, L., and Brown, W.A. (2013). Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable

gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Annals of surgery* 257, 87-94.

Ockander, L., Hedenbro, J.L., Rehfeld, J.F., and Sjolund, K. (2003). Jejunoileal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density. *Obesity surgery* 13, 584-590.

Ogata, H., Seino, Y., Harada, N., Iida, A., Suzuki, K., Izumoto, T., Ishikawa, K., Uenishi, E., Ozaki, N., Hayashi, Y., et al. (2014). KATP channel as well as SGLT1 participates in GIP secretion in the diabetic state. *The Journal of endocrinology* 222, 191-200.

Ohkohchi, N., Himukai, M., Igarashi, Y., and Kasai, M. (1986). Mechanism of D-xylose transport in human small intestine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 5, 372-378.

Olsen, W.A., and Ingelfinger, F.J. (1968). The role of sodium in intestinal glucose absorption in man. *The Journal of clinical investigation* 47, 1133-1142.

Osto, E., Doytcheva, P., Corteville, C., Bueter, M., Dorig, C., Stivala, S., Buhmann, H., Colin, S., Rohrer, L., Hasballa, R., et al. (2015). Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-en-Y gastric bypass: role of glucagon-like peptide-1. *Circulation* 131, 871-881.

Ouellet, V., Labbe, S.M., Blondin, D.P., Phoenix, S., Guerin, B., Haman, F., Turcotte, E.E., Richard, D., and Carpentier, A.C. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *The Journal of clinical investigation* 122, 545-552.

Patti, M.E., and Kahn, C.R. (1998). The insulin receptor--a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* 9, 89-109.

Pattou, F., Daoudi, M., and Baud, G. (2016). Roux-en-Y Gastric Bypass and Intestinal Glucose Handling: A Salty Sweet Operation. *Gastroenterology* 151, 210.

Pattou, F., Kerr-Conte, J., Amrouni, H., Xia, Y., Lefebvre, A., Lefebvre, J., and Proye, C. (1995). Ultimate assessment of pig islet isolation by autotransplantation after pancreatectomy. *Transplantation proceedings* 27, 3403-3404.

Perl, S., Kushner, J.A., Buchholz, B.A., Meeker, A.K., Stein, G.M., Hsieh, M., Kirby, M., Pechhold, S., Liu, E.H., Harlan, D.M., et al. (2010). Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95, E234-239.

Pinheiro, E.T., Anderson, M.J., Gomes, B.P., and Drucker, D.B. (2006). Phenotypic and genotypic identification of enterococci isolated from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Oral microbiology and immunology* 21, 137-144.

Pinheiro, J.S., Schiavon, C.A., Pereira, P.B., Correa, J.L., Noujaim, P., and Cohen, R. (2008). Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment

of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 4, 521-525; discussion 526-527.

Pols, T.W., Noriega, L.G., Nomura, M., Auwerx, J., and Schoonjans, K. (2011). The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Digestive diseases* 29, 37-44.

Pories, W.J., MacDonald, K.G., Jr., Morgan, E.J., Sinha, M.K., Dohm, G.L., Swanson, M.S., Barakat, H.A., Khazanie, P.G., Leggett-Frazier, N., Long, S.D., et al. (1992). Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *The American journal of clinical nutrition* 55, 582S-585S.

Pories, W.J., Swanson, M.S., MacDonald, K.G., Long, S.B., Morris, P.G., Brown, B.M., Barakat, H.A., deRamon, R.A., Israel, G., Dolezal, J.M., et al. (1995). Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Annals of surgery* 222, 339-350; discussion 350-332.

Potthoff, M.J., Kliewer, S.A., and Mangelsdorf, D.J. (2012). Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes & development* 26, 312-324.

Powell, D.R., Smith, M., Greer, J., Harris, A., Zhao, S., DaCosta, C., Mseeh, F., Shadoan, M.K., Sands, A., Zambrowicz, B., et al. (2013). LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 345, 250-259.

Prentki, M., Joly, E., El-Assaad, W., and Roduit, R. (2002). Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 51 Suppl 3, S405-413.

Prentki, M., and Matschinsky, F.M. (1987). Ca²⁺, cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol Rev* 67, 1185-1248.

Purnell, J.Q., Cummings, D., and Weigle, D.S. (2007). Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *International journal of obesity* 31, 385-389.

Puzziferri, N., Roshek, T.B., 3rd, Mayo, H.G., Gallagher, R., Belle, S.H., and Livingston, E.H. (2014). Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 312, 934-942.

Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490, 55-60.

Rabkin, S.W., Mathewson, F.A., and Hsu, P.H. (1977). Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men

after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American journal of cardiology* *39*, 452-458.

Ramani, G.V., McCloskey, C., Ramanathan, R.C., and Mathier, M.A. (2008). Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clinical cardiology* *31*, 516-520.

Raverdy, V., Baud, G., Pigeyre, M., Verkindt, H., Torres, F., Preda, C., Thuillier, D., Gele, P., Vantyghem, M.C., Caiazzo, R., et al. (2016). Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Annals of surgery* *264*, 878-885.

Ray, K.K., Seshasai, S.R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethcott, S., Preiss, D., Erqou, S., and Sattar, N. (2009). Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* *373*, 1765-1772.

Renner, S., Dobenecker, B., Blutke, A., Zols, S., Wanke, R., Ritzmann, M., and Wolf, E. (2016). Comparative aspects of rodent and nonrodent animal models for mechanistic and translational diabetes research. *Theriogenology*.

Rhee, J.S., Betz, A., Pyott, S., Reim, K., Varoqueaux, F., Augustin, I., Hesse, D., Sudhof, T.C., Takahashi, M., Rosenmund, C., et al. (2002). Beta phorbol ester- and diacylglycerol-induced augmentation of transmitter release is mediated by Munc13s and not by PKCs. *Cell* *108*, 121-133.

Ricci, C., Gaeta, M., Rausa, E., Asti, E., Bandera, F., and Bonavina, L. (2015). Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obesity surgery* *25*, 397-405.

Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O., Tanaka, Y., and Takahashi, H. (2003). Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* *52*, 581-587.

Roder, P.V., Geillinger, K.E., Zietek, T.S., Thorens, B., Koepsell, H., and Daniel, H. (2014). The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS one* *9*, e89977.

Rodieux, F., Giusti, V., D'Alessio, D.A., Suter, M., and Tappy, L. (2008). Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* *16*, 298-305.

Rolston, D.D., and Mathan, V.I. (1989). Xylose transport in the human jejunum. *Digestive diseases and sciences* *34*, 553-558.

Rosenstock, J., Cefalu, W.T., Lapuerta, P., Zambrowicz, B., Ogbaa, I., Banks, P., and Sands, A. (2015). Greater dose-ranging effects on A1C levels than on glucosuria with LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes care* *38*, 431-438.

- Rossetti, L., Massillon, D., Barzilai, N., Vuguin, P., Chen, W., Hawkins, M., Wu, J., and Wang, J. (1997). Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem* 272, 27758-27763.
- Rubino, F., Forgione, A., Cummings, D.E., Vix, M., Gnuli, D., Mingrone, G., Castagneto, M., and Marescaux, J. (2006). The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Annals of surgery* 244, 741-749.
- Rubino, F., Nathan, D.M., Eckel, R.H., Schauer, P.R., Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., Del Prato, S., Ji, L., Sadikot, S.M., Herman, W.H., et al. (2016). Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 12, 1144-1162.
- Ryan, K.K., Tremaroli, V., Clemmensen, C., Kovatcheva-Datchary, P., Myronovych, A., Karns, R., Wilson-Perez, H.E., Sandoval, D.A., Kohli, R., Backhed, F., et al. (2014). FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 509, 183-188.
- Saeidi, N., Meoli, L., Nestoridi, E., Gupta, N.K., Kvas, S., Kucharczyk, J., Bonab, A.A., Fischman, A.J., Yarmush, M.L., and Stylopoulos, N. (2013). Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science* 341, 406-410.
- Saeidi, N., Nestoridi, E., Kucharczyk, J., Uygun, M.K., Yarmush, M.L., and Stylopoulos, N. (2012). Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass exhibit differential effects on food preferences, nutrient absorption and energy expenditure in obese rats. *International journal of obesity* 36, 1396-1402.
- Salehi, M., Gastaldelli, A., and D'Alessio, D.A. (2014). Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology* 146, 669-680 e662.
- Salinari, S., Debard, C., Bertuzzi, A., Durand, C., Zimmet, P., Vidal, H., and Mingrone, G. (2013). Jejunal proteins secreted by db/db mice or insulin-resistant humans impair the insulin signaling and determine insulin resistance. *PloS one* 8, e56258.
- Saltiel, A.R., and Kahn, C.R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799-806.
- Saltzman, D.A., Rector, F.C., Jr., and Fordtran, J.S. (1972). The role of intraluminal sodium in glucose absorption in vivo. *The Journal of clinical investigation* 51, 876-885.
- Samuel, V.T., and Shulman, G.I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 148, 852-871.
- Santer, R., Hillebrand, G., Steinmann, B., and Schaub, J. (2003). Intestinal glucose transport: evidence for a membrane traffic-based pathway in humans. *Gastroenterology* 124, 34-39.

Saran, R., Li, Y., Robinson, B., Abbott, K.C., Agodoa, L.Y., Ayanian, J., Bragg-Gresham, J., Balkrishnan, R., Chen, J.L., Cope, E., et al. (2016). US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67, Svii, S1-305.

Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S.R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D.A., Selvin, E., Stampfer, M., et al. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 2215-2222.

Schaap, F.G., Trauner, M., and Jansen, P.L. (2014). Bile acid receptors as targets for drug development. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 11, 55-67.

Schauer, P.R., Bhatt, D.L., Kirwan, J.P., Wolski, K., Brethauer, S.A., Navaneethan, S.D., Aminian, A., Pothier, C.E., Kim, E.S., Nissen, S.E., et al. (2014). Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *The New England journal of medicine* 370, 2002-2013.

Scheen, A.J. (2015). Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 75, 33-59.

Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalumi, U., and Bachi, V. (1979). Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *The British journal of surgery* 66, 618-620.

Scott, R.A., Lagou, V., Welch, R.P., Wheeler, E., Montasser, M.E., Luan, J., Magi, R., Strawbridge, R.J., Rehnberg, E., Gustafsson, S., et al. (2012). Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nature genetics* 44, 991-1005.

Seeley, R.J., Chambers, A.P., and Sandoval, D.A. (2015). The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell metabolism* 21, 369-378.

Seino, S., Shibasaki, T., and Minami, K. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *The Journal of clinical investigation* 121, 2118-2125.

Sener, A., and Malaisse, W.J. (1980). L-leucine and a nonmetabolized analogue activate pancreatic islet glutamate dehydrogenase. *Nature* 288, 187-189.

Service, G.J., Thompson, G.B., Service, F.J., Andrews, J.C., Collazo-Clavell, M.L., and Lloyd, R.V. (2005). Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *The New England journal of medicine* 353, 249-254.

Seufert, J. (2004). Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 53 Suppl 1, S152-158.

Seufert, J., Kieffer, T.J., and Habener, J.F. (1999). Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America *96*, 674-679.

Shah, M., Law, J.H., Micheletto, F., Sathananthan, M., Dalla Man, C., Cobelli, C., Rizza, R.A., Camilleri, M., Zinsmeister, A.R., and Vella, A. (2014). Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes* *63*, 483-493.

Shikata, K., Ninomiya, T., and Kiyohara, Y. (2013). Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer science* *104*, 9-14.

Shyangdan, D.S., Uthman, O.A., and Waugh, N. (2016). SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* *6*, e009417.

Sigalet, D.L., Bawazir, O., Martin, G.R., Wallace, L.E., Zaharko, G., Miller, A., and Zubaidi, A. (2006). Glucagon-like peptide-2 induces a specific pattern of adaptation in remnant jejunum. *Digestive diseases and sciences* *51*, 1557-1566.

Singh, G.M., Danaei, G., Farzadfar, F., Stevens, G.A., Woodward, M., Wormser, D., Kaptoge, S., Whitlock, G., Qiao, Q., Lewington, S., et al. (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS one* *8*, e65174.

Sjoholm, K., Sjostrom, E., Carlsson, L.M., and Peltonen, M. (2016). Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes care* *39*, 625-631.

Sjostrom, L. (2013). Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine* *273*, 219-234.

Sonksen, P.H. (2001). Insulin, growth hormone and sport. *J Endocrinol* *170*, 13-25.

Spinelli, V., Lalloyer, F., Baud, G., Osto, E., Kouach, M., Daoudi, M., Vallez, E., Raverdy, V., Goossens, J.F., Descat, A., et al. (2016). Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans. *International journal of obesity* *40*, 1260-1267.

Stalmans, W., Bollen, M., and Mvumbi, L. (1987). Control of glycogen synthesis in health and disease. *Diabetes/metabolism reviews* *3*, 127-161.

Stearns, A.T., Balakrishnan, A., Rhoads, D.B., and Tavakkolizadeh, A. (2010). Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Annals of surgery* *251*, 865-871.

Stearns, A.T., Balakrishnan, A., and Tavakkolizadeh, A. (2009). Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* *297*, G950-957.

Stengel, A., Karasawa, H., and Tache, Y. (2015). The role of brain somatostatin receptor 2 in the regulation of feeding and drinking behavior. *Horm Behav* *73*, 15-22.

Sterkers, A., Hubert, T., Gmyr, V., Torres, F., Baud, G., Delalleau, N., Vantyghem, M.C., Kerr-Conte, J., Caiazzo, R., and Pattou, F. (2013). Islet survival and function following intramuscular autotransplantation in the minipig. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* *13*, 891-898.

Stolarczyk, E., Vong, C.T., Perucha, E., Jackson, I., Cawthorne, M.A., Wargent, E.T., Powell, N., Canavan, J.B., Lord, G.M., and Howard, J.K. (2013). Improved insulin sensitivity despite increased visceral adiposity in mice deficient for the immune cell transcription factor T-bet. *Cell metabolism* *17*, 520-533.

Strowski, M.Z., and Blake, A.D. (2008). Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Molecular and cellular endocrinology* *286*, 169-179.

Stumpel, F., Burcelin, R., Jungermann, K., and Thorens, B. (2001). Normal kinetics of intestinal glucose absorption in the absence of GLUT2: evidence for a transport pathway requiring glucose phosphorylation and transfer into the endoplasmic reticulum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *98*, 11330-11335.

Stumvoll, M., Goldstein, B.J., and van Haefen, T.W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* *365*, 1333-1346.

Stumvoll, M., and Haring, H.U. (2002). Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Annals of medicine* *34*, 217-224.

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., et al. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* *514*, 181-186.

Sugerman, H.J., Kellum, J.M., and DeMaria, E.J. (1997). Conversion of proximal to distal gastric bypass for failed gastric bypass for superobesity. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* *1*, 517-524; discussion 524-516.

Tailleux, A., Rouskas, K., Pattou, F., and Staels, B. (2015). Bariatric surgery, lipoprotein metabolism and cardiovascular risk. *Current opinion in lipidology* *26*, 317-324.

Thayer, K.A., Heindel, J.J., Bucher, J.R., and Gallo, M.A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental health perspectives* *120*, 779-789.

Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., Macchiarulo, A., Yamamoto, H., Matak, C., Pruzanski, M., et al. (2009). TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell metabolism* *10*, 167-177.

Thomsen, M., Ingebrigtsen, T.S., Marott, J.L., Dahl, M., Lange, P., Vestbo, J., and Nordestgaard, B.G. (2013). Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* *309*, 2353-2361.

- Thorens, B. (1996). Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *Am J Physiol* 270, G541-553.
- Thorens, B. (2014). Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. *Diabetes, obesity & metabolism* 16 Suppl 1, 87-95.
- Thorens, B., and Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 298, E141-145.
- Thurnheer, M., Bisang, P., Ernst, B., and Schultes, B. (2012). A novel distal very long Roux-en Y gastric bypass (DVLRYGB) as a primary bariatric procedure--complication rates, weight loss, and nutritional/metabolic changes in the first 355 patients. *Obesity surgery* 22, 1427-1436.
- Tremaroli, V., Karlsson, F., Werling, M., Stahlman, M., Kovatcheva-Datchary, P., Olbers, T., Fandriks, L., le Roux, C.W., Nielsen, J., and Backhed, F. (2015). Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell metabolism* 22, 228-238.
- Troy, S., Soty, M., Ribeiro, L., Laval, L., Migrenne, S., Fioramonti, X., Pillot, B., Fauveau, V., Aubert, R., Viollet, B., et al. (2008). Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell metabolism* 8, 201-211.
- Turk, E., Zabel, B., Mundlos, S., Dyer, J., and Wright, E.M. (1991). Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature* 350, 354-356.
- Turton, M.D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S.A., Edwards, C.M., Meeran, K., Choi, S.J., Taylor, G.M., Heath, M.M., Lambert, P.D., et al. (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379, 69-72.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352, 837-853.
- Unger, R.H. (1995). Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 44, 863-870.
- Utzschneider, K.M., Prigeon, R.L., Faulenbach, M.V., Tong, J., Carr, D.B., Boyko, E.J., Leonetti, D.L., McNeely, M.J., Fujimoto, W.Y., and Kahn, S.E. (2009). Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes care* 32, 335-341.
- Vallon, V., and Thomson, S.C. (2016). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*.
- van de Laar, F.A., Lucassen, P.L., Akkermans, R.P., van de Lisdonk, E.H., Rutten, G.E., and van Weel, C. (2005). Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2

- diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* 28, 154-163.
- van Haeften, T.W., Pimenta, W., Mitrakou, A., Korytkowski, M., Jenssen, T., Yki-Jarvinen, H., and Gerich, J.E. (2002). Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes* 51 Suppl 1, S265-270.
- Van Op den Bosch, J., Adriaensen, D., Van Nassauw, L., and Timmermans, J.P. (2009). The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. *Regulatory peptides* 156, 1-8.
- Van Schravendijk, C.F., Heylen, L., Van den Brande, J.L., and Pipeleers, D.G. (1990). Direct effect of insulin and insulin-like growth factor-I on the secretory activity of rat pancreatic beta cells. *Diabetologia* 33, 649-653.
- Verhaeghe, R., Zerrweck, C., Hubert, T., Trechot, B., Gmyr, V., D'Herbomez, M., Pigny, P., Pattou, F., and Caiazzo, R. (2014). Gastric bypass increases postprandial insulin and GLP-1 in nonobese minipigs. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes* 52, 41-49.
- Vilsboll, T., Zdravkovic, M., Le-Thi, T., Krarup, T., Schmitz, O., Courreges, J.P., Verhoeven, R., Buganova, I., and Madsbad, S. (2007). Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 30, 1608-1610.
- Vodovar, N., Flanzy, J., and François, A. (1964). Intestin grêle du porc : Dimensions en fonction de l'âge et du poids, étude de la jonction du canal cholédoque et du canal pancréatique à celui-ci. *Annales de biologie animale, biochimie, biophysique*. 4, 27-34.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojarvi, J., Kootte, R.S., Bartelsman, J.F., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., et al. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 143, 913-916 e917.
- Wadden, T.A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P.M., Aronne, L., and Investigators, N.N. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity* 37, 1443-1451.
- Wang, C.C., Goalstone, M.L., and Draznin, B. (2004). Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 53, 2735-2740.
- Wang, L., Gourcerol, G., Yuan, P.Q., Wu, S.V., Million, M., Larauche, M., and Tache, Y. (2010). Peripheral peptide YY inhibits propulsive colonic motor function through Y2 receptor in conscious mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 298, G45-56.
- Ward, W.K., Beard, J.C., Halter, J.B., Pfeifer, M.A., and Porte, D., Jr. (1984). Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes care* 7, 491-502.

- Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D.M., and Pratley, R.E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation* *104*, 787-794.
- Wing, R.R., Bolin, P., Brancati, F.L., Bray, G.A., Clark, J.M., Coday, M., Crow, R.S., Curtis, J.M., Egan, C.M., Espeland, M.A., et al. (2013). Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* *369*, 145-154.
- Witte, A.B., Gryback, P., Holst, J.J., Hilsted, L., Hellstrom, P.M., Jacobsson, H., and Schmidt, P.T. (2009). Differential effect of PYY1-36 and PYY3-36 on gastric emptying in man. *Regulatory peptides* *158*, 57-62.
- World Health Organization (2016). Global report on diabetes.
- Wright, E.M., Loo, D.D., and Hirayama, B.A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews* *91*, 733-794.
- Wu, J.H., Foote, C., Blomster, J., Toyama, T., Perkovic, V., Sundstrom, J., and Neal, B. (2016). Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*.
- Yale, J.F., Bakris, G., Cariou, B., Yue, D., David-Neto, E., Xi, L., Figueroa, K., Wajs, E., Usiskin, K., and Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* *15*, 463-473.
- Yan, S., Sun, F., Li, Z., Xiang, J., Ding, Y., Lu, Z., Tian, Y., Chen, H., Zhang, J., Wang, Y., et al. (2013). Reduction of intestinal electrogenic glucose absorption after duodenojejunal bypass in a mouse model. *Obesity surgery* *23*, 1361-1369.
- Yi, P., Park, J.S., and Melton, D.A. (2013). Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell* *153*, 747-758.
- Zambrowicz, B., Freiman, J., Brown, P.M., Frazier, K.S., Turnage, A., Bronner, J., Ruff, D., Shadoan, M., Banks, P., Mseeh, F., et al. (2012). LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical pharmacology and therapeutics* *92*, 158-169.
- Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., Ben-Yacov, O., Lador, D., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., et al. (2015). Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* *163*, 1079-1094.
- Zhang, F., Sjöholm, A., and Zhang, Q. (2007). Attenuation of insulin secretion by insulin-like growth factor binding protein-1 in pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* *362*, 152-157.
- Zhou, X.H., Qiao, Q., Zethelius, B., Pyorala, K., Soderberg, S., Pajak, A., Stehouwer, C.D., Heine, R.J., Jousilahti, P., Ruotolo, G., et al. (2010). Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* *53*, 1867-1876.

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O.E., Woerle, H.J., et al. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 373, 2117-2128.

Liste des publications et communications

▪ Publications réalisées pendant la thèse

Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake.

Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Bonner C, Quenon A, Pigny P, Klein A, Kerr-Conte J, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F.

Cell Metab. 2016 Mar. *Article présenté dans la thèse*

Sodium glucose transport inhibition in type 2 diabetes and gastric bypass surgery.

Baud G, Raverdy V, Bonner C, Daoudi M, Caiazzo R, François Pattou F.

Surg Obes Relat Dis. 2016 Apr. *Article présenté dans la thèse*

Roux-en-Y Gastric Bypass and intestinal glucose handling; a salty sweet operation.

Pattou F, Daoudi M, **Baud G**. **Gastroenterology.** 2016 May. *Article présenté dans la thèse*

Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells.

Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, Ducastel S, Touche V, Sayin SI, Perino A, Brighton CA, Sebti Y, Kluza J, Briand O, Dehondt H, Vallez E, Dorchies E, **Baud G**, Spinelli V, Hennuyer N, Caron S, Bantubungi K, Caiazzo R, Reimann F, Marchetti P, Lefebvre P, Bäckhed F, Gribble FM, Schoonjans K, Pattou F, Tailleux A, Staels B, Lestavel S.

Nat Commun. 2015 Jul.

Comparative results of gastric banding in adolescents and young adults.

Hervieux E, **Baud G**, Dabbas M, Pigeyre M, Caiazzo R, Verhaeghe R, Goulet O, Aigrain Y, Révillon Y, Pattou F, Khen-Dunlop N. **J Pediatr Surg.** 2016 Jul.

Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans.

Spinelli V, Lalloyer F, **Baud G**, Osto E, Kouach M, Daoudi M, Vallez E, Raverdy V, Goossens JF, Descat A, Doytcheva P, Hubert T, Lutz TA, Lestavel S, Staels B, Pattou F, Tailleux A. **Int J Obes** (Lond). 2016 Aug. *Article présenté dans la thèse*

Impact of Surgical Technique on Long-term Complication Rate After Laparoscopic Adjustable Gastric Banding (LAGB): Results of a Single-blinded Randomized Controlled trial (ANOSEAN Study).

Le Coq B, Frering V, Ghunaim M, Campan P, Dabrowski A, Mulliez E, Loridan E, Combemale F, Denimal F, Torres F, **Baud G**, Thibault C, Dezfoulian G, Arnalsteen L, Duhamel A, Pattou F, Caiazzo R; OSEAN Study Group.

Ann Surg. 2016 Jul.

Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study.

Raverdy V, **Baud G**, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantighem MC, Caiazzo R, Pattou F.

Ann Surg. 2016 Aug. *Article présenté dans la thèse*

Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study.

Neff KJ, **Baud G**, Raverdy V, Caiazzo R, Verkindt H, Noel C, le Roux CW, Pattou F.

Obes Surg. 2016 Sep. *Article présenté dans la thèse*

Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study.

Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, **Baud G**, Verkindt H, Raverdy V, Buob D, Pigeyre M, Mathurin P, Pattou F.

Ann Surg. 2014 Nov. *Article présenté dans la thèse*

▪ Communications

Communications nationales

Effet métabolique à long-terme du gastric bypass et de l'anneau gastrique sur la maladie du foie liée à l'obésité.

Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques, Versailles, 2014 Communication orale

Baud G, Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Verkindt H, Raverdy V, Buob D, Pigeyre M, Mathurin P, Pattou F

Rôle des anses intestinales dans l'absorption du glucose et la sécrétion d'insuline et de GLP-1 après Roux-en-Y gastric bypass chez le miniporc

Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques, Versailles, 2014 Communication orale

Baud G, Daoudi M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Quenon A, Delaleau N, Hubert T, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Rôle des anses intestinales dans l'absorption du glucose et la sécrétion d'insuline et de GLP-1 après Roux-en-Y gastric bypass chez le miniporc

XIV^{ème} congrès de l'Association Française de Chirurgie, Paris, Octobre 2014

Communication orale

Baud G, Daoudi M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Quenon A, Delaleau N, Hubert T, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Rôle des anses intestinales dans l'absorption du glucose, la sécrétion d'insuline et de GLP-1 après gastric bypass chez le miniporc
Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques, Lyon, 2015 Communication orale

Baud G, Daoudi M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim , Quenon A, Delaleau N, Hubert T, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Communications Internationales

Critical role of the common limb for meal sugar uptake, and insulin and GLP-1 secretion after a Roux-en-Y gastric bypass in the minipig
Keystone Symposia, Vancouver, Janvier 2014 Poster

Baud G, Daoudi M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim , Quenon A, Delaleau N, Hubert T, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Relation between postprandial glucose excursion and the length of the common limb and after Roux Y gastric bypass in the minipig
ASMBS, Boston, Novembre 2014 Poster

Baud G, Verhaeghe R, Devienne M, Hervieux E, Hubert T, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Bile diversion decreases sodium dependent glucose intestinal uptake after Roux-en-Y Gastric Bypass Poster
WCITTD 2015 & DSS-II, Londres, 2015

Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Quenon A, Pigny P, Klein A, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F

Publications liées à la thèse

Pages 205 : Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study. Neff KJ, **Baud G**, Raverdy V, Caiazzo R, Verkindt H, Noel C, le Roux CW, Pattou F. *Obes Surg*. 2016 Sep.

Pages 207 : Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, **Baud G**, Verkindt H, Raverdy V, Buob D, Pigeyre M, Mathurin P, Pattou F. *Ann Surg*. 2014 Nov.

Pages 209 : Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. Raverdy V, **Baud G**, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantghem MC, Caiazzo R, Pattou F. *Ann Surg*. 2016 nov.

Pages 211 : Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans. Spinelli V, Lalloyer F, **Baud G**, Osto E, Kouach M, Daoudi M, Vallez E, Raverdy V, Goossens JF, Descat A, Doytcheva P, Hubert T, Lutz TA, Lestavel S, Staels B, Pattou F, Tailleux A. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Aug.

Pages 213 : Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. **Baud G**, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, Devienne M, Ghunaim M, Bonner C, Quenon A, Pigny P, Klein A, Kerr-Conte J, Gmyr V, Caiazzo R, Pattou F. *Cell Metab*. 2016 Mar.

Page 215 : Roux-en-Y Gastric Bypass and Intestinal Glucose Handling: A Salty Sweet Operation. Pattou F, Daoudi M, **Baud G**. *Gastroenterology*. 2016 Jul.

Pages 217 : Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic bile acid uptake in minipigs. O. Chávez-Talavera O, Baud G, Spinelli V, Daoudi M, Kouach M, Goossens JF, Vallez E, Caiazzo R, Ghunaim M, Hubert T, Lestavel S, Tailleux A, Staels B, Pattou F. Article Soumis à *International Journal of Obesity* (en revision favorable)

Pages 219 : Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. **Baud G**, Raverdy V, Bonner C, Daoudi M, Caiazzo R, Pattou F. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jul.



Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study

Karl J. Neff¹ & Gregory Baud^{2,3} & Violeta Raverdy^{2,3} & Robert Caiazzo^{2,3} & Helene Verkindt^{2,3} & Christian Noel⁵ & Carel W. le Roux^{1,4} & François Pattou^{2,3}

Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract

Purpose This study examines the effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on renal function for at least 5 years post-operatively in a tertiary referral center for bariatric surgery.

Materials and Methods This prospective cohort study of patients undergoing RYGB and LAGB measured renal function, blood pressure, and diabetes status pre-operatively and then 1 and 5 years post-operatively. Renal function was assessed using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), and Cockcroft-Gault formulae. Hypertension and diabetes were defined by the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology joint guidelines and American Diabetes Association guidelines, respectively. A sub-group who had completed 10 years post-operative follow-up was also included.

Results Estimated glomerular filtration rate (eGFR) increased over 5 years after RYGB (N=190; 94 ± 2 mL/min/1.73 m² to

102 ± 22 mL/min/1.73 m², $p=0.01$) and LAGB (N=271; 88 ± 1 to 93 ± 22 mL/min/1.73 m², $p=0.02$). In a sub-group with up to 10 years post-operative date, this trend was maintained. In patients with renal impairment, eGFR improved over 5 years (52 ± 2 to 68 ± 7 mL/min/1.73 m², $p=0.01$).

Remission of hypertension was greater after RYGB than LAGB at 1 year (32 vs. 16 %, $p=0.008$) and at 5 years post-operatively (23 vs. 11 %, $p=0.02$).

Conclusions Bariatric surgery stabilizes eGFR post-operatively for at least 5 years. In a sub-group with renal impairment, eGFR is increased in the first post-operative year and this is maintained for up to 5 years. RYGB is an effective procedure in achieving blood pressure control.

Keywords Bariatric surgery · Renal function · Hypertension · Kidney disease · RYGB · Banding

Introduction

Bariatric surgery is well established as the most effective means of inducing durable weight loss in obese populations [1–4]. As well as the effect on body weight, bariatric procedures are also effective metabolic therapies that can remediate many obesity-related diseases, including diabetes [1–4] and hypertension [5–8].

These effects are important given the association between obesity and the development of chronic kidney disease (CKD) [9, 10]. Obesity independently increases the risk of developing CKD, and this can be an additive to the well-established risks associated with hypertension and diabetes [9, 10]. Even without reaching the estimated glomerular filtration rate (eGFR) threshold that defines CKD, obese cohorts lose renal function at a greater rate over time as compared to non-obese populations [9, 10].

* François Pattou
fpattou@univ-lille2.fr

¹ Diabetic Complication Research Centre, UCD Conway Institute, School of Medicine, University College Dublin, Belfield, Dublin 4, Ireland

² General and Endocrine Surgery, Lille University Hospital, Lille, France

³ Inserm U 1190, European Genomic Institute for Diabetes, Lille University, Lille, France

⁴ Gastrointestinal Laboratory, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁵ Nephrology, Lille University Hospital, Lille, France

Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease

A 5-Year Controlled Longitudinal Study

Robert Caiazzo, MD, PhD,*† Guillaume Lassailly, MD,‡§ Emmanuelle Leteurtre, MD, PhD,¶
Gregory Baud, MD,*† H el ene Verkindt, MD,* Violeta Raverdy, MD,*† David Buob, MD,¶
Marie Pigeyre, MD, PhD,†|| Philippe Mathurin, MD, PhD,‡§ and François Pattou, MD*†

Objectives: To compare the long-term benefit of gastric bypass [Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)] versus adjustable gastric banding (AGB) on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in severely obese patients.

Background: NAFLD improves after weight loss surgery, but no histological study has compared the effects of the various bariatric interventions.

Methods: Participants consisted of 1236 obese patients (body mass index = 48.4 ± 7.6 kg/m²), enrolled in a prospective longitudinal study for up to 5 years after RYGB (n = 681) or AGB (n = 555). Liver biopsy samples were available for 1201 patients (97.2% of those at risk) at baseline, 578 patients (47.2%) at 1 year, and 413 patients (68.9%) at 5 years.

Results: At baseline, NAFLD was present in 86% patients and categorized as severe [NAFLD activity score (NAS) ≥ 3] in 22% patients. RYGB patients had a higher body mass index (49.8 ± 8.2 vs 46.8 ± 6.5 kg/m², $P < 0.001$) and more severe NAFLD (NAS: 2.0 ± 1.5 vs 1.7 ± 1.4 , $P = 0.004$) than AGB patients. Weight loss at 5 years was $25.5\% \pm 11.8\%$ after RYGB versus $21.4\% \pm 12.7\%$ after AGB ($P < 0.001$). When analyzed with a mixed model, all NAFLD parameters improved after surgery ($P < 0.001$) and improved significantly more after RYGB than after AGB [steatosis (%): 1 year, 7.9 ± 13.7 vs 17.9 ± 21.5 , $P < 0.001/5$ years, 8.7 ± 7.1 vs 14.5 ± 20.8 , $P < 0.05$; NAS: 1 year, 0.7 ± 1.0 vs 1.1 ± 1.2 , $P < 0.001/5$ years, 0.7 ± 1.2 vs 1.0 ± 1.3 , $P < 0.05$]. In multivariate analysis, the superiority of RYGB was primarily but not entirely explained by weight loss.

Conclusions: The improvement of NAFLD was superior after RYGB than after AGB.

Keywords: bariatric surgery, gastric banding, gastric bypass, NAFLD, NASH (*Ann Surg* 2014;260:893–899)

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a common chronic liver disease in Western countries.¹ It is defined by the presence of hepatic steatosis, based on histology or imaging, after excluding all causes of secondary hepatic fat accumulation

such as alcohol consumption, steatogenic medication, or hereditary disorders.² In patients with NAFLD, histological features can progress from simple steatosis to steatohepatitis [nonalcoholic steatohepatitis (NASH)], advanced fibrosis, cirrhosis, and hepatocarcinoma.³ In most cases, NAFLD is associated with metabolic comorbidities such as obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Thus, substantial weight loss leads to an attenuation of insulin resistance and related metabolic syndrome and, concomitantly, a regression of liver steatosis.⁴

Bariatric surgery is the most effective treatment option for severe obesity and associated metabolic comorbidities.⁵ Several longitudinal studies, including 2 reports from our center, have documented the marked benefit of bariatric surgery on NAFLD^{6,7} in close relation to the reversal of insulin resistance.^{8,9} No study has, however, compared the effect of the various types of bariatric procedures on liver disease. In the present study, we compared the effect of adjustable gastric banding (AGB), a strictly restrictive procedure, and Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), a more complex operation that is associated with restriction, malabsorption, and gut hormones modulation, on NAFLD.

METHODS

Between December 1996 and June 2012, enrollment in a prospective cohort study was proposed to all patients involved in our bariatric program. The institutional review board approved the study protocol, and patients gave written informed consent before enrollment.

During this period, we performed biliointestinal bypass¹⁰ up to 2003, gastric bypass since 2001,¹¹ gastric banding since 1997,⁴ and sleeve gastrectomy since 2006. All patients underwent an extensive preoperative multidisciplinary evaluation according to French recommendations that are similar to the National Institutes of Health recommendations.¹² The type of surgery was chosen by the patient after a comprehensive multidisciplinary evaluation including information about the risks and benefits of the various options.

Data Analysis

Clinical and biological features were assessed prospectively, first preoperatively and then at 1 and 5 years after surgery, as previously described.⁹ Briefly, weight loss was expressed as the percentage of initial weight or initial excess weight, considering a body mass index of 25 kg/m² as a reference. Diabetes was defined according to the American Diabetes Association¹³ (fasting blood glucose above 126 mg/dL and or glycated hemoglobin A_{1c} above 6.5%). Body fat was estimated as described by Gomez-Ambrosi et al.¹⁴ All biological parameters were prospectively measured by routine clinical techniques. Insulin resistance [HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)] was assessed with the homeostasis model assessment and calculated according to Matthews et al.¹⁵

From the *General and Endocrine Surgery, Lille University Hospital, Lille, France; †Inserm U 859, European Genomic Institute for Diabetes, Lille University, Lille, France; ‡Hepatology, Lille University Hospital, Lille, France; §Inserm U 995, Lille, France; ¶Pathology, Lille University Hospital, Inserm U 837, Lille, France; and ||Nutrition, Lille University Hospital, Lille, France.

Disclosure: Supported by grants from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) and from the Conseil Régional Nord-Pas-de-Calais (ARCIR Obésité et Alcool).

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.annalsurgery.com).

Reprints: François Pattou, MD, Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne, Hôpital Claude Huriez, 3 me  tage Est, Ave M. Polonovski, 59037 Lille Cedex, France. E-mail: fpattou@univ-lille2.fr.

Copyright   2014 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0003-4932/14/26005-0893

DOI: 10.1097/SLA.0000000000000945

Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass

A Five year Longitudinal Study

Violeta Raverdy, MD,*† Gregory Baud, MD,*† Marie Pigeyre, MD,*† Helene Verkindt, MD,*†
Fanelly Torres, MD,*† Cristian Preda, PhD,‡ Dorothee Thuillier, MSc,* Patrick Gélé, PhD,*
Marie-Christine Vantghem, MD,*† Robert Caiazzo, MD,*† and François Pattou, MD*†

Background: Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) is often reported after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). In the absence of a prospective study, the clinical and biological determinants of PHH remain unclear.

Objective: To determine the incidence and predictive factors of PHH after RYGB.

Methods: Participants were 957 RYGB patients enrolled in an ongoing longitudinal cohort study. We analyzed the results of an oral glucose tolerance test (OGTT) routinely performed before surgery and 1 and/or 5 years after. PHH was defined as blood glucose < 50 mg/dL AND plasma insulin > 3 mU/L at 120 minutes post glucose challenge. Validated indices of insulin sensitivity (Matsuda index), beta-cell function (Insulinogenic index), and beta-cell mass (fasting C-peptide: glucose ratio) were calculated, from glucose, insulin, and c-peptide values measured during OGTT.

Results: OGTT results were available in all patients at baseline, in 85.6% at 12 months and 52.8% at 60 months. The incidence of PHH was 0.5% at baseline, 9.1%* and 7.9%* at 12 months and 60 months following RYGB (*: $P < 0.001$). In multivariate logistic regression analysis, PHH after RYGB was independently associated with lower age ($P = 0.005$), greater weight loss ($P = 0.031$), as well as higher beta-cell function ($P = 0.002$) and insulin sensitivity ($P < 0.001$), but not with beta-cell mass ($P = 0.381$). A preoperative elevated beta-cell function was an independent predictor of PHH after RYGB (receiver operating characteristics curve area under the curve 0.68, $P = 0.04$).

Conclusions: The incidence of PHH significantly increased after RYGB but remained stable between 1 and 5 years. The estimation of beta-cell function with an OGTT before surgery can identify patients at risk for developing PHH after RYGB.

Keywords: postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia, Roux-en-Y gastric bypass

(*Ann Surg* 2016;264:878–885)

From the *Univ Lille, Inserm U1190 Translational Research in diabetes, Lille, 59000 France; †Department CHU Lille, Lille University Hospital, Lille, France; and ‡Department of Biostatistics, Univ Lille, CHU Lille, EA2694, Lille, France.

Reprints: François Pattou, MD, Lille 2 University, University of Lille, Department of Endocrine Surgery, Lille University Hospital, Hôpital Claude Huriez, 1 place de Verdun 59037 Lille Cedex, Lille, France. E-mail: fpattou@univ-lille2.fr.

Disclosure: This work was supported by grants from the Conseil Régional Nord-Pas-de-Calais and the European Commission (FEDER 12003944), European Genomic Institute for Diabetes (ANR-10-LABX-46), and Fondation Franco-phonie de Recherche sur le Diabète (FFRD-2015–1). « Fonds hospitalier d'aide à l'émergence et à la structuration des activités et des équipes de recherche » 2013 (CHRU Lille, France).

The authors declare no conflict of interest.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0003-4932/16/26405-0878

DOI: 10.1097/SLA.0000000000001915

The Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is considered to be the 'gold standard' for weight loss surgery and is the most common bariatric procedure worldwide.¹ The postprandial dumping syndrome is a frequent consequence of gastrojejunal anastomosis due to the rapid emptying of the stomach remnant in to the intestinal lumen. This condition occurs rapidly after the meal and is not associated with simultaneous hypoglycemia and generally improves over time.² In contrast, postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) is a rare but serious complication of RYGB.^{3,4} PHH can present with nonspecific symptoms, including a mixture of adrenergic, cholinergic, and neuroglycopenic features that generally occur more than 1 hour after the ingestion of food and are typically associated with low blood glucose level (<50 mg/dL) and inappropriate hyperinsulinemia (>3 mU/L).³ Unlike the dumping syndrome, PHH generally develops several months after RYGB and after the first year in most cases. Since it was first described,^{3,4} PHH after RYGB has been increasingly reported in the literature.^{5–12} In the absence of a longitudinal study, the actual frequency of this complication and its progression over time is unknown.¹³

The pathophysiology of PHH after RYGB also remains poorly understood and is likely multifactorial.¹³ Although certain authors have suggested that pancreatic nesidioblastosis and islet cell hyperplasia is the main mechanism,^{3–5} but this remains controversial.^{14,15} It is important to note that the symptoms of PHH may improve with nutritional changes^{13,16} and with various pharmacological interventions.^{12,17–20} However, partial pancreatectomy²¹ or RYGB reversal^{7,22} has been proposed in the most severe cases.

In this longitudinal cohort study, we analyzed the frequency of PHH during 5 years after RYGB and its biological determinants.

METHODS

Patients

The subjects enrolled in the current study were participants of the ABOS cohort (Clinical Gov NCT01129297), an ongoing prospective cohort study for the longitudinal assessment of metabolic outcomes before, and after weight loss surgery. The study design has been previously detailed elsewhere.^{23,24} A posthoc analysis was performed in all ABOS participants who underwent a RYGB and an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), before surgery and at the 12 months (M12) and/or 60 months (M60) visit after surgery. All the clinical and biological data included in this study were obtained in our department.

Exclusion criteria were a history of type 1 diabetes, a previous history of bariatric surgery or other complex abdominal surgery, a poorly controlled medical condition, or psychiatric disorders. The institutional review board approved the study protocol and patients provided written informed consent before enrolment. All patients

ORIGINAL ARTICLE

Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans

V Spinelli^{1,2,3,4,10}, F Lalloyer^{1,2,3,4,10}, G Baud⁵, E Osto^{6,7}, M Kouach⁸, M Daoudi⁵, E Vallez^{1,2,3,4}, V Raverdy^{3,5}, J-F Goossens⁸, A Descat⁸, P Doytcheva^{7,9}, T Hubert⁵, TA Lutz⁹, S Lestavel^{1,2,3,4}, B Staels^{1,2,3,4,11}, F Pattou^{3,5,11} and A Tailleux^{1,2,3,4,11}

BACKGROUND: Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) is the most widely used bariatric surgery procedure, which induces profound metabolic and physiological effects, such as substantial improvements in obesity, type 2 diabetes and their comorbidities. Increasing evidence identifies bile acids (BAs) as signaling molecules that contribute to the metabolic improvement after RYGBP. However, how and to what extent BAs mediate the metabolic effects of RYGBP still remains unclear and requires mechanism of action studies using preclinical models. In this study, we compared plasma BA profiles before and after RYGBP in two animal models, rats and pigs, with humans to evaluate their translational potential.

METHODS: Plasma BAs were profiled in rats, pigs and humans by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry before and after RYGBP.

RESULTS: RYGBP increased baseline plasma total BA concentrations in humans and in the two animal models to a similar extent (~3-fold increase), despite differences in presurgery BA levels and profiles between the models. However, qualitatively, RYGBP differently affected individual plasma BA species, with similar increases in some free species (cholic acid (CA), chenodeoxycholic acid (CDCA) and deoxycholic acid (DCA)), different increases in glyco-conjugated species depending on the model and globally no increase in tauro-conjugated species whatever the model.

CONCLUSIONS: The tested animal models share similar quantitative RYGBP-induced increases in peripheral blood BAs as humans, which render them useful for mechanistic studies. However, they also present qualitative differences in BA profiles, which may result in different signaling responses. Such differences need to be taken into account when translating results to humans.

International Journal of Obesity (2016) **40**, 1260–1267; doi:10.1038/ijo.2016.46

INTRODUCTION

Obesity is a major public health problem worldwide, and recent studies report an increasing prevalence of overweight and obesity in the last decades.¹ Lifestyle interventions (healthy diet, behavior modification therapy and exercise) can be successful, even though a high rate of recidivism often occurs with individuals returning to or exceeding their previous weight. Morbid obesity can be treated with a limited number of medications, but the most effective intervention inducing a consistent weight loss is bariatric surgery (BS). BS consists in the restriction of food amount in the stomach and/or the anatomical reorganization of the gastrointestinal tract. Three main procedures are currently used: gastric banding, vertical sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) surgery, which is nowadays considered as the gold standard. In addition to sustained and consistent weight loss (35–40% body weight loss from baseline),² RYGBP improves glucose control and induces remission of type 2 diabetes in 80% of patients.³ This amelioration seems partially independent of weight loss, as it is usually already observed within the first week following the surgery,⁴ meaning that, beside its effects on food intake and absorption, surgery also induces complex signaling changes between endocrine tissues and peripheral organs, which can

contribute to the metabolic ameliorations. In addition to improved glucose control, patients undergoing RYGBP display an improvement of non-alcoholic fatty liver diseases,^{5,6} hyperlipidemia⁷ and cardiovascular risk factors.⁸ Among the most investigated mechanisms explaining the improvement of metabolic homeostasis after RYGBP are increased secretion of insulin and the incretin hormone glucagon-like peptide-1,⁹ increased production of gut hormones (PYY, oxyntomodulin, ghrelin) that suppress hunger, reduce appetite and induce satiation,¹⁰ and changes of the intestinal microbiota.¹¹ Interestingly, increasing evidence identifies bile acids (BAs) and their receptors as metabolic regulators of the BS-induced beneficial effects.^{12,13} However, how and to which extent BAs mediate the metabolic effects of RYGBP still remains unclear.

The pool of BAs is constituted of > 20 different species. Primary BAs (cholic acid (CA) and chenodeoxycholic acid (CDCA)) are synthesized in the liver from cholesterol by the sequential actions of hepatic enzymes.^{14,15} CDCA is converted to α - and β -murocholic acid (α MCA and β MCA) in the murine liver. Primary BAs are secreted in bile as taurine (mainly in rodents) or glycine (mainly in humans) conjugates.¹⁶ After assisting in intestinal absorption of dietary fat and fat-soluble vitamins, most of the BAs are reabsorbed in the intestine and recirculate to the liver through a mechanism called the

¹Université Lille, U1011, EGID, Lille, France; ²Inserm, U1011, Lille, France; ³CHU Lille, Lille, France; ⁴Institut Pasteur de Lille, U1011, Lille, France; ⁵Université Lille, Inserm, UMR1190, EGID, Lille, France; ⁶Swiss Federal Institute of Technology, ETH Zürich, Institute of Food Nutrition and Health, Zurich, Switzerland; ⁷Department of Cardiology, Center for Molecular Cardiology, University of Zurich and University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ⁸Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, Université Lille, Lille, France and ⁹Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse Faculty, Center of Integrative Human Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland. Correspondence: Professor B Staels, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du professeur Calmette, BP245, 59019 Lille, France. E-mail: Bart.Staels@pasteur-lille.fr

Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake

Gregory Baud,^{1,2,5} Mehdi Daoudi,^{1,5} Thomas Hubert,^{1,2} Violeta Raverdy,^{1,2} Marie Pigeyre,^{1,2} Erik Hervieux,^{1,2} Magalie Devienne,^{1,2} Mohamed Ghunaim,^{1,2} Caroline Bonner,^{1,2} Audrey Quenon,^{1,2} Pascal Pigny,³ André Klein,⁴ Julie Kerr-Conte,^{1,2} Valery Gmyr,^{1,2} Robert Caiazzo,^{1,2} and François Pattou^{1,2,*}

¹University Lille, Inserm, CHU Lille, U1190 Translational research for diabetes, 59000 Lille, France

²European Genomic Institute for Diabetes, EGID, 59000 Lille, France

³University Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 Jean-Pierre Aubert Research Center, 59000 Lille, France

⁴CHU Lille, Metabolism and Glycosylation Diseases, Biology Pathology Center, 59000 Lille, France

⁵Co-first author

*Correspondence: fpattou@univ-lille2.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.018>

SUMMARY

Gastro-intestinal exclusion by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) improves glucose metabolism, independent of weight loss. Although changes in intestinal bile trafficking have been shown to play a role, the underlying mechanisms are unclear. We performed RYGB in minipigs and showed that the intestinal uptake of ingested glucose is blunted in the bile-deprived alimentary limb (AL). Glucose uptake in the AL was restored by the addition of bile, and this effect was abolished when active glucose intestinal transport was blocked with phlorizin. Sodium-glucose cotransporter 1 remained expressed in the AL, while intraluminal sodium content was markedly decreased. Adding sodium to the AL had the same effect as bile on glucose uptake. It also increased postprandial blood glucose response in conscious minipigs following RYGB. The decrease in intestinal uptake of glucose after RYGB was confirmed in humans. Our results demonstrate that bile diversion affects postprandial glucose metabolism by modulating sodium-glucose intestinal cotransport.

INTRODUCTION

Weight loss surgery is an efficient treatment for obesity and related metabolic diseases (Sjöström, 2013). In patients with type 2 diabetes (T2D), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), which excludes a portion of the stomach and the proximal intestine from the alimentary circuit, improves glucose metabolism more rapidly (Hickey et al., 1998) and to a greater extent than expected from weight loss alone (Laferrère et al., 2008). RYGB is also more efficient than exclusively restrictive operations to reverse nonalcoholic fatty liver disease (Caiazzo et al., 2014). These observations suggest that bypassing the foregut may directly contribute to improved glucose metabolism. One proposed mechanism is the exaggerated postprandial secre-

tion of GLP-1 and the resulting improvement of beta cell function (Jørgensen et al., 2013). Some authors have also suggested that RYGB reduces the secretion of diabetogenic proteins by the duodenum (Rubino et al., 2006; Salinari et al., 2013) or modulates glucoregulatory nutrient sensing in the jejunum (Breen et al., 2012). Other studies incriminated glucose handling by the bile-deprived alimentary limb (AL). The proposed mechanisms include a functional defect in sodium-glucose intestinal cotransporter (Stearns et al., 2009), an increase in intestinal neoglucogenesis and portal glucose sensing (Troy et al., 2008), or an increase in enterocyte metabolism and GLUT1-mediated uptake of circulating glucose (Cavin et al., 2016; Saeidi et al., 2013). Interestingly, the main metabolic features of RYGB can be experimentally reproduced by diverting bile flux from the hepatic duct directly to the distal intestine (Kohli et al., 2013; Flynn et al., 2015; Goncalves et al., 2015). Here, we demonstrated that the exclusion of bile and other digestive fluids decreases active glucose intestinal uptake by disturbing the intestinal circulation of endogenous sodium and hence blunting the sodium microclimate in the AL, resulting in a decrease in postprandial blood glucose response.

RESULTS

Ingested Glucose Is Absorbed in the Common Limb

After RYGB, ingested food passes directly from a small gastric pouch to a jejunal segment called the alimentary limb (AL). Bile travels with other gastrointestinal fluids through the intact upper duodenojejunal segment, or biliary limb (BL), and only encounters nutrients in the distal portion of the intestine, or the common limb (CL). Our first aim was to identify the contribution of these different intestinal segments on postprandial glucose homeostasis in a clinically relevant model. Thus, we performed RYGB in adult minipigs (Verhaeghe et al., 2014) and measured blood glucose, plasma insulin, and GLP-1 concentrations during the progression of a mixed meal (MM) first in the AL and then in the CL (Figure 1A). Blood glucose concentrations slightly increased, although not significantly, when the meal was physically confined to the AL by the intestinal clamp and reached a steady state between 90 min and 180 min (Figure 1B). Conversely, blood glucose concentrations rapidly increased



CORRESPONDENCE

Readers may submit letters to the editor concerning articles that appeared in *Gastroenterology* within one month of publication. Detailed guidelines regarding the content are included in the Instructions to Authors.

Roux-en-Y Gastric Bypass and Intestinal Glucose Handling: A Salty Sweet Operation



Dear Editors:

Gastrointestinal exclusion by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) improves glucose metabolism, beyond weight loss. The underlying mechanisms remain, however, unclear.¹ In their recent article,² Cavin et al studied the changes of intestinal glucose handling induced by this procedure. The authors first showed in rats that RYGB reduces the overall blood glucose response to oral glucose. Second, they measured the RNA expression of glucose transporters (*SGLT1* and *GLUT1-5*) in the various intestinal limbs of RYGB, and estimated intestinal glucose uptake in vitro. Overall, Cavin et al² concluded that RYGB does not modify the uptake of ingested glucose, but rather increases the intestinal disposal of circulating glucose, as previously suggested by Saeidi et al.³

Similar to Cavin et al,² we recently reported that RYGB decreased the overall blood glucose response after a mixed meal in humans.⁴ We also explored the responsible mechanisms in a minipig model mimicking the clinical procedure, but our findings suggest an alternative explanation to the results of Cavin et al.² We first observed that the meal-derived glucose was absorbed only in the common intestinal limb (CL), where food meets bile and other gastrointestinal fluids. Indeed, glucose and xylose uptake appeared blunted in the bile-deprived alimentary limb (AL), and restored by the addition of bile. We also found that *SGLT1* remained normally expressed and functional in the AL, because phlorizin was able to abrogate the effect of bile on glucose and xylose uptake. However, the luminal content of sodium decreased from the biliary limb to the CL, and was collapsed in the AL. Furthermore, the addition of sodium in the AL had the same effect as bile on glucose and xylose uptake. When added to a mixed meal, sodium also increased the postprandial blood glucose response in conscious minipigs submitted to RYGB. In a very elegant clinical study, Zeevi et al⁵ recently reexplored the determinants of postprandial glucose response in physiological conditions. These authors found that, beyond glucose content of the meal and other known risk factors including body mass index, glycated hemoglobin, and age, the meal sodium content is a major determinant of postprandial glucose response in humans. In line with Zeevi et al's results, our study demonstrated that bile diversion in RYGB affects postprandial glucose homeostasis by decreasing intestinal sodium-dependent glucose transport. More generally, our results suggest that bile and other endogenous fluids are the main source of the sodium circulating daily in the intestine, resulting in the high sodium microclimate required for the active transport of ingested glucose.⁶

In their in vitro experiments, Cavin et al² incorporated D-glucose (30 mmol/L) in Ringer bicarbonate solution, which contains 130 mEq/L of sodium, a concentration sufficient for ensuring active sodium-glucose cotransport (ie, 2

Na⁺ for 1 D-glucose). This explains why glucose uptake from the AL lumen appeared normal when tested in vitro. This was also the case in vivo in our minipig study, when sodium was added to the meal.⁴ A significant part of the endogenous intestinal sodium originates in the stomach with bicarbonate secretion. The proposed mechanism may therefore also contribute to the reduced glycemic response to oral glucose observed in vivo after sleeve gastrectomy by Cavin et al.²

Our findings also provide a plausible explanation for the overexpression of *GLUT1* and increased uptake of circulating labeled glucose in the AL, elegantly depicted by Cavin et al with positron emission tomography in patients who had undergone RYGB.² After RYGB, blood glucose becomes the primary energy source to fuel enterocyte metabolism in the AL when luminal glucose is not available. The direct contribution of this increase in intestinal glucose disposal in the overall improvement of glucose homeostasis after RYGB remains, however, to be documented.

In summary, our results suggest that RYGB affects postprandial glucose metabolism primarily by modulating sodium-glucose intestinal cotransport. Importantly, this hypothesis does not exclude the contribution of other and likely intricate mechanisms that have been previously proposed (see Seeley et al¹ for review). However, it explains the superior clinical impact of surgical procedures with a shorter CL.⁷ More generally, our results also support the exploration of new avenues to treat or prevent type 2 diabetes by selective dietary⁴ or pharmacologic⁸ interventions for modulating intestinal sodium-glucose cotransport.

FRANÇOIS PATTOU

MEHDI DAOUDI

GRÉGORY BAUD

University of Lille

INSERM and

European Genomic Institute for Diabetes

Lille, France

References

1. Seeley RJ, et al. *Cell Metab* 2015;21:369–378.
2. Cavin JB, et al. *Gastroenterology* 2016;150:454–464 e9.
3. Saeidi N, et al. *Science* 2013;341:406–410.
4. Baud G, et al. *Cell Metab* 2016;23:547–553.
5. Zeevi D, et al. *Cell* 2015;163:1079–1094.
6. Saltzman DA, et al. *J Clin Invest* 1972;51:876–885.
7. Mingrone G, et al. *Lancet* 2015;386:964–973.
8. Dobbins RL, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308:G946–G954.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Most current article

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.051>

1 **Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic**
2 **bile acid uptake in minipigs**

3

4 Oscar Chávez-Talavera MD^{# 1, 2, 3, 4, 5}, Grégory Baud MD^{# 3, 6, 7}, Valeria Spinelli PhD^{# 1, 2, 3, 4}, Mehdi Daoudi
5 PhD^{3, 6, 7}, Mostafa Kouach PhD⁸, Jean-François Goossens PhD⁸, Emmanuelle Vallez BSc^{1, 2, 3, 4}, Robert Caiazzo
6 MD-PhD^{3, 6, 7}, Mohammed Ghunaim MD^{3, 6, 7}, Thomas Hubert VDM-PhD^{3, 6, 7}, Sophie Lestavel PhD^{1, 2, 3, 4}, Anne
7 Tailleux PhD^{£ 1, 2, 3, 4}, Bart Staels PhD* ^{£ 1, 2, 3, 4}, François Pattou MD^{£ 3, 6, 7}

8

9 ¹ Univ Lille, U1011 - EGID, F-59000 Lille, France

10 ² Inserm, U1011, F-59000 Lille, France

11 ³ CHU Lille, F-59000 Lille, France

12 ⁴ Institut Pasteur de Lille, F-59000 Lille, France

13 ⁵ PECEM, Faculty of Medicine, UNAM, Mexico City, Mexico

14 ⁶ Univ Lille, U1190 - EGID, F-59000 Lille, France

15 ⁷ Inserm, U1190, F-59000 Lille, France

16 ⁸ Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, Univ Lille, F-59000 Lille France

17

18 ^{#, £} These authors equally contributed to the work

19 * Corresponding author: Prof Bart STAELS

20 Institut Pasteur de Lille, 1 rue du professeur Calmette, BP245, 59019 LILLE - France

21 Tel : +33320877388 - Fax : +33320877360

22 e-mail : Bart.Staels@pasteur-lille.fr

23

24

25 The authors declare no conflict of interest.

26

27

28

29

30 **Running head:** RYGB decreases hepatic bile acid selective uptake



Diabetes special issue

Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery

Gregory Baud, M.D.^{ab,c}, Violeta Raverdy, M.D.^{ab,c}, Caroline Bonner, Ph.D.^{ab},
Mehdi Daoudi, Ph.D.^{ab}, Robert Caiazzo, M.D., Ph.D.^{ab,c}, François Pattou, M.D.^{ab,c,*}

^aUniv. Lille, Inserm, U1190, Translational Research for Diabetes, F-59000, Lille, France

^bEuropean Genomic Institute for Diabetes, F-59000, Lille, France

^cCHU Lille, Department of General and Endocrine Surgery, F-59000, Lille, France

Received April 22, 2016; accepted April 22, 2016

Abstract

Active sodium-glucose transporters play a role to glucose homeostasis and represent novel targets for the management of type 2 diabetes (T2D). Sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) is essential for intestinal glucose absorption from the lumen into enterocytes, whereas glucose reabsorption by the kidney is mainly mediated by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). SGLT2 inhibitors were developed to occlude SGLT2 glucose reabsorption pathway and cause glycosuria, thereby reducing plasma glucose concentrations. This new class of antidiabetic drugs has been shown to be effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients with T2D. Initial clinical studies also suggest that SGLT1 inhibition increases glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and decreases postchallenge blood glucose excursion, resulting in a dose-dependent improvement of glucose control. In parallel, we recently identified a previously unknown effect of bile diversion in gastric bypass on sodium glucose transport and postprandial glucose homeostasis, through the modulation of intestinal trafficking of endogenous sodium. This mechanism is consistent with available clinical evidence, and opens up new perspectives in metabolic surgery. More generally, the modulation of intestinal sodium-glucose cotransport appears to be a promising avenue to prevent or treat T2D. (Surg Obes Relat Dis 2016;12:1206–1212.) © 2016 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Type 2 diabetes (T2D) is mainly characterized as a combined defect of insulin secretion and insulin action. For nearly a decade, the somewhat mysterious but spectacular benefit of metabolic surgery on glucose control, and more specifically of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), has questioned the paradigm of the management of T2D. It is now often suggested that modulation of the gastrointestinal anatomy and physiology by metabolic surgery helps improve glucose control. It could also be hypothesized that

if the mechanisms of this approach are clarified, understanding of the physiopathology of T2D as well as available therapies could be improved. Surprisingly, among the numerous and probably intricate mechanisms of actions that have been explored [1], the intestinal uptake of glucose has attracted little attention. This review describes the biological mechanisms responsible for active sodium-glucose cotransport as well as existing experimental and clinical evidence supporting their modulation in the management of T2D.

*Correspondence: François Pattou, M.D., General and Endocrine Surgery, Faculty of Medicine, University of Lille, CHU Lille, Inserm, 59000 Lille, France.
E-mail: fpattou@univ-lille2.fr

Sodium-glucose cotransporters

Glucose is one of the most important molecules to act as basic fuel for the brain and other vital organs. Because of its

