

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1641

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Laurie Graillat

le 25 Octobre 2018

**ETUDE DE LA DIGESTION DES AMIDONS AVANT ET APRES**  
**CHIRURGIE BARIATRIQUE**

Directeur de thèse : Pr Patrick Ritz

**JURY**

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Président

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Assesseur

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Assesseur

Madame le Docteur Monelle BETRAND

Assesseur

Monsieur le Docteur Géraud TUYERAS

Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
Professeur CONTÉ Jean

Professeur MAZIERES Bernard  
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. Médecine général**

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

**P.U. Médecine général**

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale  
POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHA S Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine général**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDY Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine général**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine général**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale  
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila



UNIVERSITÉ PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

## *Serment d'Hippocrate*

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,  
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,  
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,  
mes confrères et la société.*

## **Madame la Professeure Hélène Hanaire**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre sens clinique, votre curiosité scientifique et votre engagement auprès des patients sont un véritable modèle. Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mon internat.

Soyez assurée de toute mon admiration et de ma gratitude.



**Monsieur le Professeur Patrick Ritz,**

Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir confié un travail relatif à un sujet qui vous est cher. Merci pour votre patience, votre généreux partage de connaissances et vos qualités humaines.

Je suis ravie de pouvoir travailler dans un futur proche à vos côtés. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Veillez recevoir ici le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Philippe Caron,**

L'immensité de vos connaissances, votre pertinence clinique et votre bienveillance envers votre équipe sont un modèle.

Je vous remercie pour votre enseignement précieux au cours de mon internat, et pour avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez recevoir le témoignage de mon respect et de mon admiration.

**Madame le Docteur Monelle Bertrand,**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Ta profonde empathie, ta sérénité et ta rigueur sont des exemples au quotidien.

Approcher et apprendre la nutrition clinique à tes côtés a été un plaisir.

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

**Monsieur le Docteur Géraud Tuyeras,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter un regard chirurgical.

Soyez assuré de ma gratitude et de ma considération.

Merci à tous ceux qui ont participé à ma formation durant mon internat :

Monsieur le Professeur Gourdy, j'admire l'étendue de vos connaissances. Merci pour votre bienveillance et votre enseignement.

Delphine, merci pour ta disponibilité envers les internes et ton soutien.

Mr Bennet, pour votre partage sans fin des subtilités passionnantes de notre spécialité.

Béatrice et Gwenaëlle, merci pour votre transmission de l'approche pédiatrique de l'obésité.

Dr (Taote) Rachedi et Nunez du Centre Hospitalier de Polynésie Française, merci pour l'accueil dans le service et l'enthousiasme de votre pratique dont je garde de précieux souvenirs en métropole. En espérant que le contexte politique local soit un jour plus favorable aux créations de postes hospitaliers !!

Dr Labrousse, pour votre présence auprès des patients et de l'équipe du « tradi ».

Dr Augustin, pour les discussions passionnantes, et Juliette, pour les allers retours agréables en voiture sur la route de Salies, les partages d'expériences, et la transmission de connaissances.

Emilie et Ana, merci pour faire de la nutrition une discipline dynamique ! Vous êtes des modèles pour moi.

Au Professeur Dechelotte, merci de m'accueillir parmi votre équipe prochainement, j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Les chefs de cliniques et assistantes de notre spécialité, éminemment et fièrement féminine: Emilie, Sophie D pour les premiers pas en pédiatrie, Solange, je n'oublierais jamais qu'"un homme trop viril, ça n'existe pas", Catie, Imane, Sarah, Leïla, Sophie B, et Magaly.

A toutes les infirmières et aides-soignantes, secondes mamans lorsqu'on débarque en terre inconnue ! Dédicace spéciale à l'équipe du Taaone, de Salies, coup de cœur ultime, de LUMEN, (je veux un laser game plus nombreux la prochaine fois!) et de Larrey... Vous allez me manquer !!!! Aux diet, Jocelyne, Mathieu, Corine, Lise, Teuri.. A Aurélie, quelle chance de t'avoir au 6ème! On va bien trouver un moment pour le boire, ce verre ! Aux secrétaires des différentes unités.

A tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail :

Marie-Blanche, Emmanuelle Lami, merci pour ta réactivité et ta bonne humeur. Un grand merci à l'équipe du Pr Kremf pour avoir lancé des dosages d'isotopes plus tôt que prévu et su faire face aux imprévus.

A mes parents, pour leur soutien sans faille et leur présence tout au long de mon parcours. Maman, merci de me comprendre, de m'encourager dans la découverte de nouveaux horizons, et de me faire confiance. Papa, merci pour ta curiosité immense, tes encouragements sans limites, ta générosité et tes conseils musicologiques. Je vous aime fort. Grenoble est un peu loin via le trafic ferroviaire mais toujours très près dans mon cœur.

A mes sœurs, Marianne, et Lola, pour tous ces moments passés ensemble, retrouvailles trop rares mais si précieuses, agrémentées de 4 (adorables) petits monstres, 5 si on rajoute Nabil!..

A Mamine, petit gabarit, immense grand-mère. Jamais je n'oublierais ta bienveillance, ta générosité, tes qualités de chef cuisinier, ton œil aguerrri de couturière.

A Daddy, ta douceur et ta force tranquille. Je suis jalouse de ton voyage de 2 mois prévu au Chili ! Merci d'être la avec Robert et Yoshiko aujourd'hui.

Mamie et Roger, je ne profite pas assez de votre joie de vivre! Merci d'unir cette grande famille.

A Pépé, ton humour et ta curiosité.

A ma famille (nombreuse) Pauline, pour nos vacances d'été à la fraîche, Marie, la bande des cousins, les oncles et tantes, dont ceux qui me font l'immense joie d'être présents aujourd'hui avec un déplacement en force ! Mapi, Valérie, Aurélie, Suzie et tous les autres... la liste est longue ! A Luc.

Aux chiliens, qui sont trop loin ! Si vous souhaitez galoper dans le désert d'Atacama, prière de réserver au rancho Cactus.

A toutes les copines de Maman, qui m'ont vu grandir et dont la compagnie est toujours aussi agréable, celles qui sont présentes aujourd'hui (!!!) Cathy Baup, Maryline, Nicole, Eliane, Marianne, et les autres Zab, Françoise...

Aux brésiliens : Marina, mon âme sœur de maternelle, une amitié traversant les océans, toujours aussi forte malgré les années, je pense fort à toi et je suis heureuse de te savoir auprès de Vinicius. Le Brésil me manque trop, un voyage s'organise bientôt ! :) Silvia, Luis, mes seconds parents, et Rafael, frère d'adoption. Au Brésil, à ses couleurs, sa chaleur humaine, ses plages, ses caïpirinhas et sa feijoada.

A Fleur et Lila, pour les souvenirs de liberté et d'innocence de l'enfance.

A Julie, je suis fière de te compter toujours parmi mes amies, malgré les bifurcations de la vie, boire un verre avec toi et rattraper le temps perdu confirme notre méga complicité. Nous pourrions sortir notre marque de prêt-à-porter en collaboration en cas de reconversion professionnelle.

Aux copines du collège : Nina, je ne crois pas avoir connu de plus grand fou rire qu'avec toi Anouch, j'admire toujours autant ta douceur, ta gentillesse, notre coloc était la meilleure de tout le quartier des antiquaires. Heureusement que Basile et Calypso sont des colocataires de qualité. Alix, ton énergie, ton rire me manquent au quotidien, bientôt nous serons presque voisines ! La Bretagne c'est pas si grand ;) Iris (ou encore petirojo, Pot'Potille) et Agathe, meilleures vacances, meilleur clip, meilleur mariage, meilleures sœurs. Vous me manquez !

Aux copines de la gym. Que dis-je... Les Filles De La Gym, LFDLG, les nanas de l'ASPA. Trop d'émotions en repensant à notre si vieille amitié, si spéciale, unique "mais on est DIX les filles hein !". Onze plus précisément ! Cris (et Aminta, et ses cookies, qu'on pourrait compter parmi nous et emmener en vacances) Crispy chaussette, Gégé, Alicia, Maudette, Guiguette, Caly, Luce, Mariannus, Debzouz, Manoue... Vous savez déjà la place vous avez dans ma vie et dans mon cœur. Aux nouveaux nés qui ont pointés le bout de leur nez : Maillo, Estelle, Tom. Je vous aime trop fort et je suis super fière de la team que l'on forme. Pour rappel, les vacances de l'été 2019 se profilent à Belle-Ile, en mode survival. Qui dis mieux ?

Aux copines de la fac : Charlotte, sans qui la P1 n'aurait probablement pas abouti sans les petites pauses tarte tatin de chez Floran et les débriefings de la nouvelle star. Mathilde, toujours partante pour tout, je crois d'ailleurs qu'il va falloir que je progresse en kite... on repars à Dahkla?? Aux argentines (et bien plus que ça), Mimi et Lisa. Aventure formidable que de partir 6 mois avec vous en terre inconnue, vous rencontrer, habiter à 3 dans une chambre sans fenêtre, mais dans une colloc de 9 avec piscine!! La pileta, s'il vous plait. Sortir tous les soirs (sauf les veilles de bloc bien sûr) goûter aux milanesas et aux criollos à la pause goûter, asados, helados :) Les quierro muchiisimo. Momota, qu'est-ce que je ferais sans toi? Tu manques énormément au quotidien. Marseille c'est chouette mais Toulouse c'est mieux, je te jure! Et Nico... merci pour tes conseils avisés sur la vie !

Aux Toulousains :

Aux meilleurs cocoloccs... Sans vous ces 4 ans n'auraient pas eu la même saveur!.. Clothidou, bonne humeur incarnée, feu-meilleure chambre et meilleure déco, Elinou, douceur de sucre d'orge qui me comprend notamment grâce à nos origines géographiques partagées, Camillou : rappelons-nous que nous devons former notre binôme en colloc OKLM, mais que tous les autres se sont précipités dans notre projet par peur de passer à côté de la meilleure cohabitation de la ville rose :) ils ont eu éminemment raison ! Pierrot, pour te la faire courte, homme généreux avec qui il fait bon vivre (Laeti c'est bien parce que c'est toi !), ClemClem, trop chouette de t'avoir connu avec Francoune, Cécile enfin une partenaire de Pump fiable !!! T'inquiète un jour Will connaîtra notre prénom, Floche, qui aurait bien aimé être là ce soir mais devait soigner l'héritage de Clothilde et ranger sa chambre... Eh oui, je t'assure, les pommes de terre sont bien des féculents. Tu aurais mieux fait de venir ce soir soit dit en passant ;) Je vous aime fort.



A notre appart, parce qu'il est incroyable ! #collocducap

Aux rangueillois pour notre premier semestre haut en couleur ! Alia, Thomas, Camille C, Mélanie, Camille P, Clelia, Gilles, Amaury, Numa, Marie, Thibault, Guillaume..

A ma promo : merci pour être la meilleure promo !!! Paupau, the best of the best. Tellement de chance de t'avoir rencontré ! Merci d'être là, par tous les temps. Alex, incarnation de l'humour, qualité ultime, et du style. Aurore, discrète mais si déterminée, je t'admire! que nos soirées gourmet se poursuivent encore de nombreuses années.

Marie Julie : MJDP, classable dans plusieurs entités, gastro-pédia ou tahitienne, au choix ! Ce semestre à l'hôpital des enfants m'aura fait découvrir (en plus des merveilles de l'hépatopédiatrie) une âme fonceuse, rigoureuse, avec qui on peut verser une (ou deux) larmes dans un masque en plongée à Rangī ! il ne faut d'ailleurs pas qu'on oublie de programmer notre prochaine sortie avec Steph et les dauphins.

Aux Perturbatrices Endocriniennes : Celles à l'origine de cet acronyme, Sophie, Aline et Céline, pour ce semestre à Larrey en toute sérénité, et où s'est quand même bien marré. Puis pour ce voyage à Bali, disons.. haut en couleur!! Magaly, ça tremble? A toutes les autres PET, Claire, Camille, Sarah, Chloé, Hélène, Les Paulines (H, C, G!), Marine et les plus jeunes :) Mes co-internes actuelles avec qui chaque journée est un plaisir, Mathilde, Ana, Faustine, Malaïka, et toutes celles avec qui je n'ai jamais pu travailler, Charlotte, Mélanie, Héloïse, Marine, Naïa, Manon, Mathilde.

Aux filles de l'endoc pédia : Elsa, Catie, Yolaine, Jeanne-Marie. Un plaisir de passer 6 mois avec des copines trop cools !!! Jusqu'à s'improviser Chef Vegan pour les apéros et couper décaler sur de l'afrobeat les mardis soir. To Do List 2019 : programmer un week end à Nice.

Aux taote de Tahiti : Caro, La Beigne & le mini beignet en route, coloc de Tipaerui et futurs voisins Normands, Capucine, je programme bientôt une visite à la Réunion !! Ambre, la surfeuse de l'espace, MJ, Rémi, Chloé, Rebecc, Anne Cha, Julie, Estelle, Romain..

A la Polynésie Française, ses habitants, le fenua, son mana, ses couchers de soleils, ses poissons crus au lait de coco, ses couronnes de fleurs, ses lagons, ses raies léopard et ses requins pointes blanches... Maururu roa !

A Guillaume, pour être entré dans ma vie sous la poudreuse des Alpes...

Aux rencontres à venir !

*...tama'a maita'i*

## Table des matières

PARTIE I : Rappels.....	26
<b>I. L'obésité.....</b>	<b>26</b>
1. Définition.....	26
2. Prévalence.....	26
3. Morbi-mortalité.....	27
4. Les techniques chirurgicales dans la prise en charge de l'obésité.....	27
a. La Sleeve Gastrectomie.....	27
b. Le By Pass Gastrique.....	28
c. L'anneau gastrique.....	28
d. La diversion bilio-pancréatique avec switch duodéal.....	28
<b>II. La digestion, avant et après chirurgie bariatrique.....</b>	<b>30</b>
1. Vidange gastrique physiologique.....	30
a. Des solides.....	30
b. Des liquides.....	32
c. Facteurs de variation.....	32
2. Vidange gastrique après Sleeve Gastrectomie (SG).....	33
3. Vidange gastrique après By Pass Gastrique (BPG).....	35
4. L'épithélium intestinal digestif hors chirurgie bariatrique.....	35
a. Les entérocytes.....	35
b. Les cellules caliciformes.....	36
c. Les cellules de Paneth.....	36
d. Les cellules entéro-endocrines.....	36
e. Mécanismes d'adaptation de la muqueuse intestinale digestive.....	37
i. Cas de la nutrition parentérale.....	37
ii. Cas de la résection intestinale étendue.....	38
5. Modifications de l'épithélium intestinal digestif après BPG.....	38
a. Modifications macro et microscopiques.....	38
b. Les cellules entéro-endocrines après BPG.....	40
6. Modification de l'épithélium intestinal digestif après SG.....	40
a. Modifications macro et microscopiques.....	40
b. Les cellules entéro-endocrines après SG.....	41
7. Sécrétions digestives exocrines et hormonales physiologiques.....	41

a.	La ghréline .....	42
b.	Le GLP1 .....	42
iii.	Actions sur le métabolisme glucidique.....	43
iv.	Actions sur le tube digestif.....	43
v.	Facteurs influençant la sécrétion de GLP1 .....	43
c.	Le polypeptide YY .....	43
8.	Modifications des sécrétions hormonales digestives après chirurgie bariatrique .....	44
a.	Après SG .....	44
i.	Ghréline .....	44
ii.	GLP1.....	45
iii.	Peptide YY.....	45
b.	Après BPG .....	45
i.	Ghréline .....	45
ii.	GLP1 et Peptide YY .....	45
III.	<b>La digestion enzymatique des amidons</b> .....	46
1.	Structure des glucides .....	46
a.	Le glucose .....	46
b.	Les amidons .....	46
i.	L'amylose.....	47
ii.	L'amylopectine .....	47
c.	Digestibilité des amidons .....	48
2.	Rôle des endo-hydrolases : les $\alpha$ -amylases.....	48
3.	Rôle des exo-hydrolases : les $\alpha$ -glucosidases.....	50
a.	Régulation des différentes activités .....	51
i.	Régulation par le substrat .....	51
ii.	Régulations hormonales.....	53
b.	Calcul de l'activité enzymatique.....	53
c.	Activité enzymatique après résection intestinale .....	53
d.	Activité enzymatique après chirurgie bariatrique.....	55
IV.	<b>Le transport du glucose avant chirurgie bariatrique</b> .....	61
1.	Le transport actif sodium glucose cotransporteur-1 (SGLT1) .....	61
a.	Facteurs de régulation de l'expression intestinale.....	62
b.	Rôle de gluco-senseur .....	62
2.	Transport actif sodium glucose cotransporteur-2 (SGLT-2) .....	63

a.	Caractéristiques.....	63
b.	Inhibiteurs du SGLT-2 .....	63
3.	Transport actif sodium glucose cotransporter-3 (SGLT-3) .....	64
4.	Transport passif du glucose : GLUT1 .....	64
a.	Facteurs de régulation de l'expression de GLUT1 .....	65
5.	Transport passif du glucose : GLUT2 .....	65
a.	Facteurs de régulation de l'expression intestinale.....	65
b.	Capacité de translocation à la membrane apicale .....	65
c.	Impact de l'insulinorésistance.....	67
6.	Transport passif du glucose : GLUT3 .....	67
7.	Transport passif du glucose GLUT4 .....	67
8.	Transport passif du fructose GLUT5 .....	68
9.	Récepteur à l'insuline .....	68
V.	<b>Le transport du glucose après BPG</b> .....	69
1.	Sites d'absorptions du glucose .....	69
2.	Expression et activité du SGLT-1 .....	69
3.	Expression de GLUT1 .....	70
VI.	<b>Modifications du profil glycémique après BPG et accélération de la vitesse d'absorption du glucose</b> .....	72
1.	En conditions expérimentales .....	72
2.	Etude en condition de vie réelle par CGM .....	75
3.	Etudes de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité des sujets :.....	76
4.	Influence de la composition du repas .....	77
5.	Diminution ou augmentation des quantités totales absorbées de glucose .....	78
VII.	<b>Le transport du glucose et les modifications du profil glycémique après Sleeve Gastrectomie</b> .....	81
VIII.	<b>Les complications fonctionnelles après chirurgie bariatrique : la traduction clinique</b> .....	84
1.	Dumping syndrome précoce .....	84
a.	Prévalence .....	84
b.	Physiopathologie .....	85
2.	Dumping syndrome tardif .....	85
a.	Définition.....	85
b.	Prévalence .....	86
i.	Hypoglycémies sévères .....	86
ii.	Hypoglycémies non sévères .....	86
c.	Analyse des profils glycémiques et de sécrétions insuliniques .....	87

d.	Modalités diagnostiques du dumping syndrome.....	89
i.	Questionnaires .....	89
ii.	Mesure de la glycémie capillaire .....	90
iii.	Test de provocation oral.....	90
iv.	Mesure continue du glucose .....	91
e.	Traitement.....	91
i.	Les règles hygiéno-diététiques.....	91
ii.	Traitements pharmacologiques.....	92
iii.	La reprise chirurgicale .....	93
IX.	<b>Méthodes d'exploration de l'absorption du glucose en recherche</b> .....	94
PARTIE II : Digestion des amidons après chirurgie de l'obésité, résultats préliminaires de l'étude comparative Glubypass .....		95
I.	<b>Introduction</b> .....	95
II.	<b>Matériels et Méthodes</b> .....	97
1.	Population étudiée .....	97
2.	Procédures de recherche .....	98
3.	Prélèvements.....	100
4.	Critères de jugements principaux et secondaires.....	100
5.	Taille de l'étude .....	100
6.	Analyse statistique des données et calculs .....	100
a.	Perte d'excès de poids.....	101
b.	Insulinogenic Index.....	101
c.	Insulinosécrétion totale.....	101
d.	Insulinosécrétion maximale.....	101
e.	$\Phi$ , $\Phi$ statique et $\Phi$ dynamique.....	101
f.	Sensibilité de la cellule beta .....	101
g.	Pic précoce .....	101
h.	Potentiation.....	102
7.	Arrêt de participation à l'étude.....	102
8.	Contraintes et indemnisation des patients.....	102
9.	Éléments éthiques et réglementaires .....	102
III.	<b>Résultats</b> .....	104
1.	Caractéristiques des patients .....	104
2.	Glycémies, Insulinémies, C peptides et Isotopes C <sup>13</sup> .....	104
3.	Paramètres d'insulinosécrétion et de sensibilité au glucose de la cellule beta.....	111

IV. <b>Discussion</b> .....	113
V. <b>Conclusion</b> .....	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	119

## LISTE DES ABREVIATIONS

$\alpha$  LD :  $\alpha$  Dextrines Limites

ADA : American Diabetes Association

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

b FGF : Basic Fibroblast Growth Factor

BPG : By Pass Gastrique

CCK : Cholécystokinine

CGM : Continuous Glucose Monitoring

CPP : Comité de Protection des Personnes

GH : Hormone de croissance

GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide, Glucose-dependent Insulinotropic Peptide

GLP1 : Glucagon Like Peptide-1

HAS : Haute Autorité de Santé

HCl : Acide chlorhydrique

HGPO : Hyperglycémie par Voie Provoquée Orale

HPS : Hematoxyline, Phloxine, Safran

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IGF1-R : Insulin-like Growth Factor-1 receptor

IGF-2 : Insulin-like Growth Factor-2

JCEM : Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

KO : Knock-out

IMC : Indice de Masse Corporelle

MGAM : Maltase Gluco-Amylase

NO : Acide Nitrique

NPY : Neuropeptide Y



OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PP : Polypeptide Pancréatique

PYY : Peptide YY

SG : Sleeve Gastrectomie

SGLT : transport actif sodium glucose cotransporter

SI : Sucrase-Isomaltase

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

WT : Wild Types

## FIGURES ET TABLEAUX

### Partie I :

Figure 1 : Techniques chirurgicales bariatriques standard,

Figure 2 : La motilité intestinale, les cellules interstitielles de Cajal, le pacemaker et les ondes de contraction,

Figure 3 : Effets de l'enrichissement calorique sur la vidange des liquides et des solides sur la vidange gastrique,

Figure 4 : Cellule entéro-endocrine,

Figure 5 : Hypertrophie et augmentation de la prolifération des cellules des cryptes au niveau de l'anse alimentaire après chirurgie de BPG,

Figure 6 : La Sleeve Gastrectomie n'entraîne pas d'hypertrophie mais augmente la densité et le nombre de cellules GLP1 positive,

Figure 7a, b et c : Les molécules de glucose, d'amylose et d'amylopectine,

Figure 8 : La digestion des amidons et des glucides simples,

Figure 9 : Effet de la résection intestinale sur l'activité enzymatique de la SI au niveau des segments de muqueuse digestive isolés,

Figure 10a et 10b : Activité enzymatique mucosale chez 5 patients obèses biopsiés en per-opératoire du By Pass Jéjuno-iléal (a) et activité enzymatique mucosale au niveau iléal chez 4 patients, 11 à 12 mois en post-opératoire du By Pass Jéjuno-iléal (b),

Figure 11 : Ratio moyen de l'activité enzymatique au moment de la reprise chirurgicale, comparativement à l'activité enzymatique initiale,

Figure 12 : Lactase et Maltase gluco-amylase au niveau jéjunal et iléal chez des rats contrôles et des rats avec By Pass expérimentaux,

Figure 13 : Le transport du glucose actif et passif au niveau intestinal et tubulaire proximal rénal,

Figure 14 : Translocation régulée de GLUT2 à la membrane apicale,

Figure 15 : Le transport du glucose après By Pass Gastrique,

Figure 16 : Evolution des concentrations plasmatiques dans le temps du glucose plasmatique, de l'insuline plasmatique et des acides gras libres, après charge orale en glucose chez des patients contrôles, opérés de BPG, et d'anneau gastrique,

Figure 17 : Evolution de l'apparition du glucose exogène dans la circulation systémique, de la production hépatique de glucose après charge orale en glucose chez des patients contrôles, opérés de BPG, et d'anneau gastrique,

Figure 18 : Concentrations en glucose plasmatique, taux de glucose ingéré dans la circulation systémique, taux de Production Endogène de Glucose, et Production Endogène de Glucose en tant que pourcentage du taux de glucose total dans la circulation systémique après l'ingestion d'un repas test consommé sur une période de temps de 30 minutes, avant et après 20% de perte de poids induite par anneau gastrique et BPG,

Figure 19 : Modification de l'absorption du Glucose et du D-Xylose intestinal après By Pass Gastrique chez l'homme,

Figure 20 : Profils glycémiques chez des patients en rémission d'un diabète de type 2 après BPG et SG,

Figure 21 : Evolution des niveaux d'insulinémie et de glycémie après HGPO en préopératoire, à 6 semaines post opératoire et à 6 mois post opératoires d'une Sleeve Gastrectomie,

Figure 22 : Score de SIGSTAD,

Tableau 1 : Principaux résultats des études ayant mesuré l'activité enzymatiques des disaccharidases après chirurgie bariatrique, chez le rat et chez l'homme.

## **Partie II**

Tableau A : Déroulement des visites dans le cadre du protocole

Tableau B : Caractéristiques des patients

Tableau C : Comparaison des paramètres d'insulinosécrétion et de sensibilité de la cellule beta au glucose

Figure A : Enrichissement en  $^{13}\text{C}$  après ingestion de Sirop de Glucose avant et après chirurgie, après ingestion de Polenta avant et après chirurgie, avant chirurgie après ingestion de Sirop de Glucose et de Polenta, et après la chirurgie après Sirop de Glucose et de Polenta,

Figure B : Profils plasmatiques après ingestion de Sirop de Glucose du Glucose, du C peptide, de l'insuline, et profils plasmatiques de glucose après ingestion de polenta, de C peptide et d'insuline.

Figure C : Evolution des profils glycémiques, des concentrations plasmatiques de C peptide et d'insuline selon la période pré ou post-opératoire et la nature des glucides ingérés.

# **PARTIE I : Rappels**

## **I. L'obésité**

### **1. Définition**

L'obésité correspond selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle ayant pour conséquence une augmentation du risque de nombreuses pathologies, dont les pathologies cardio-métaboliques, articulaires, néoplasiques, psychiatriques. Sa physiopathologie est complexe et met en jeu plusieurs facteurs, génétiques, comportementaux, psychologiques, environnementaux, et certains dont le mécanisme n'est pas encore complètement connu, comme la participation du microbiote intestinal. L'indicateur le plus simple à calculer est l'indice de masse corporelle (IMC), en divisant le poids en kilogrammes d'un individu par sa taille en mètres au carré. Entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité est classée de grade 1, entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>, de grade 2 et de grade 3 lorsque le chiffre dépasse 40 kg/m<sup>2</sup>. Entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>, il s'agit de surpoids simple. Le tour de taille est un indicateur permettant de caractériser la répartition de la masse adipeuse, dont on sait que l'impact cardio-métabolique est plus important lorsqu'elle est localisée au niveau abdominal.

### **2. Prévalence**

L'obésité est d'évolution pandémique et représente une préoccupation de santé publique mondiale. En France, les données récentes de la cohorte Constance (1) parues dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire permettent d'évaluer la prévalence en 2016 de l'obésité globale de 15,8% pour les hommes et de 15,6% pour les femmes. La prévalence du surpoids était quant à elle de 41% chez les hommes et 25,3% chez les femmes.

Dans le monde, la prévalence de l'obésité a plus de doublé depuis 1980. La prévalence totale du surpoids et de l'obésité est de 36,9% pour les hommes et de 38% pour les femmes, amenant ainsi à 600 millions le nombre total de patients atteints d'obésité (2,3). Dans certains Etats, la prévalence de l'obésité dépasse les 50%. Les prévisions mondiales de l'obésité estiment la prévalence à 20 % pour 2025.

### 3. Morbi-mortalité

L'obésité augmente le risque de nombreuses maladies chroniques majeures, telles que le diabète de type 2, les maladies cardio-vasculaires, les pathologies ostéoarticulaires, plusieurs types de cancers, le syndrome d'apnées obstructif du sommeil, la stéatose hépatique. En 2010, le surpoids et l'obésité ont été tenus pour responsable de 3,4 millions de décès dans le monde. La présence d'une obésité à l'adolescence est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire toute cause à l'âge adulte (OR 3.5 (95% IC, 2.9 - 4.1) (4).

### 4. Les techniques chirurgicales dans la prise en charge de l'obésité

La pratique de techniques chirurgicales ([Figure 1](#)) dans le traitement de l'obésité évolue depuis plus de 50 ans (5) et a fait la preuve de son efficacité en terme d'amélioration voir de rémission de nombreuses comorbidités, de maintien de perte pondérale sur le long terme, d'amélioration de la qualité de vie et de l'augmentation de la survie (6). En termes d'amélioration des comorbidités, une réduction d'environ 30% de l'incidence des cancers est observée, et une réduction de plus de 40% des événements cardio-vasculaires a été observé. Une réduction de mortalité toute cause de 40% environ et d'au minimum 40% de la mortalité après cancers est notée (7-9).

En France à l'heure actuelle, les 3 interventions les plus pratiquées sont le By Pass Gastrique (BPG) (encore appelé Roux-En-Y Gastric By Pass), la Sleeve Gastrectomie (SG) et dans une moindre mesure l'anneau gastrique (10). L'évolution des techniques chirurgicales a permis d'envisager une approche moins invasive avec l'utilisation de la cœlioscopie.

#### *a. La Sleeve Gastrectomie*

Il s'agit de l'intervention la plus fréquemment pratiquée en France (11). Quatre-vingts pourcents environ de la partie latérale de l'estomac sont retirés verticalement, laissant en place une poche gastrique tubulaire, longue, de volume largement inférieur au volume d'un estomac normal. La perte de poids attendue est en moyenne de 51 à 70% de l'excès de poids initial, un an après la chirurgie. Le risque au long cours est principalement la survenue d'un reflux gastro-œsophagien et de réinterventions. A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur la distance à respecter entre le pylore et la résection gastrique. Le volume recommandé en post opératoire est évalué entre 100 et 120 ml.

### *b. Le By Pass Gastrique*

Le BPG est encore considéré comme le traitement de référence pour la perte de poids et était l'intervention la plus pratiquée, avant que la Sleeve Gastrectomie ne le supplante. Une poche gastrique d'environ 30 cm<sup>3</sup> de volume est créée, totalement séparée du reste de l'estomac qui est alors exclu, et l'intestin grêle est réséqué 30 à 50 cm en distalité de l'angle de Treitz. L'extrémité distale du grêle est remontée au niveau sus-mésocolique et anastomosée à la néo-poche gastrique. L'anse grêle montée est appelée « anse alimentaire », et sa longueur varie de 75 à 150 cm. La partie distale de l'anse alimentaire est anastomosée à la partie proximale de l'intestin grêle, appelée « anse biliaire ». La dernière anse, recevant les sécrétions bilio-pancréatiques et les nutriments, est appelée « anse commune ». Le montage chirurgical permet un court-circuitage des aliments ingérés de la filière gastro-pancréatique et biliaire. La perte de poids après BPG est d'environ 70% d'excès de poids à un an de la chirurgie.

### *c. L'anneau gastrique*

Un anneau dont le diamètre est ajustable est mis en place autour de la partie proximale de l'estomac, créant par ce biais une poche gastrique au-dessus de l'anneau. Le matériel prothétique est laissé en place, et est connecté à un boîtier sous-cutané. L'injection ou l'aspiration de sérum physiologique peut être fait en consultation et permet d'ajuster le diamètre interne, entre la poche et l'estomac. La perte d'excès de poids à un an est largement inférieure aux autres techniques chirurgicales, d'environ 34% (5). Cette technique est grevée d'un taux important de complications tardives, comme le glissement de l'anneau, la dilatation œsophagienne ou encore le reflux gastro-œsophagien, et explique le nombre d'interventions pratiquées en diminution.

### *d. La diversion bilio-pancréatique avec switch duodénal*

Cette intervention combine deux techniques chirurgicales bariatriques, avec la réalisation dans un premier temps d'une Sleeve Gastrectomie, puis dans un second temps d'un court-circuit d'environ la moitié de l'intestin grêle. Ce montage est considéré comme le montage le plus efficace en termes de perte de poids et d'amélioration voire résolution des comorbidités, mais il est également le plus complexe et pourvoyeur d'un plus grand nombre de complications post-opératoires immédiates et à long terme.

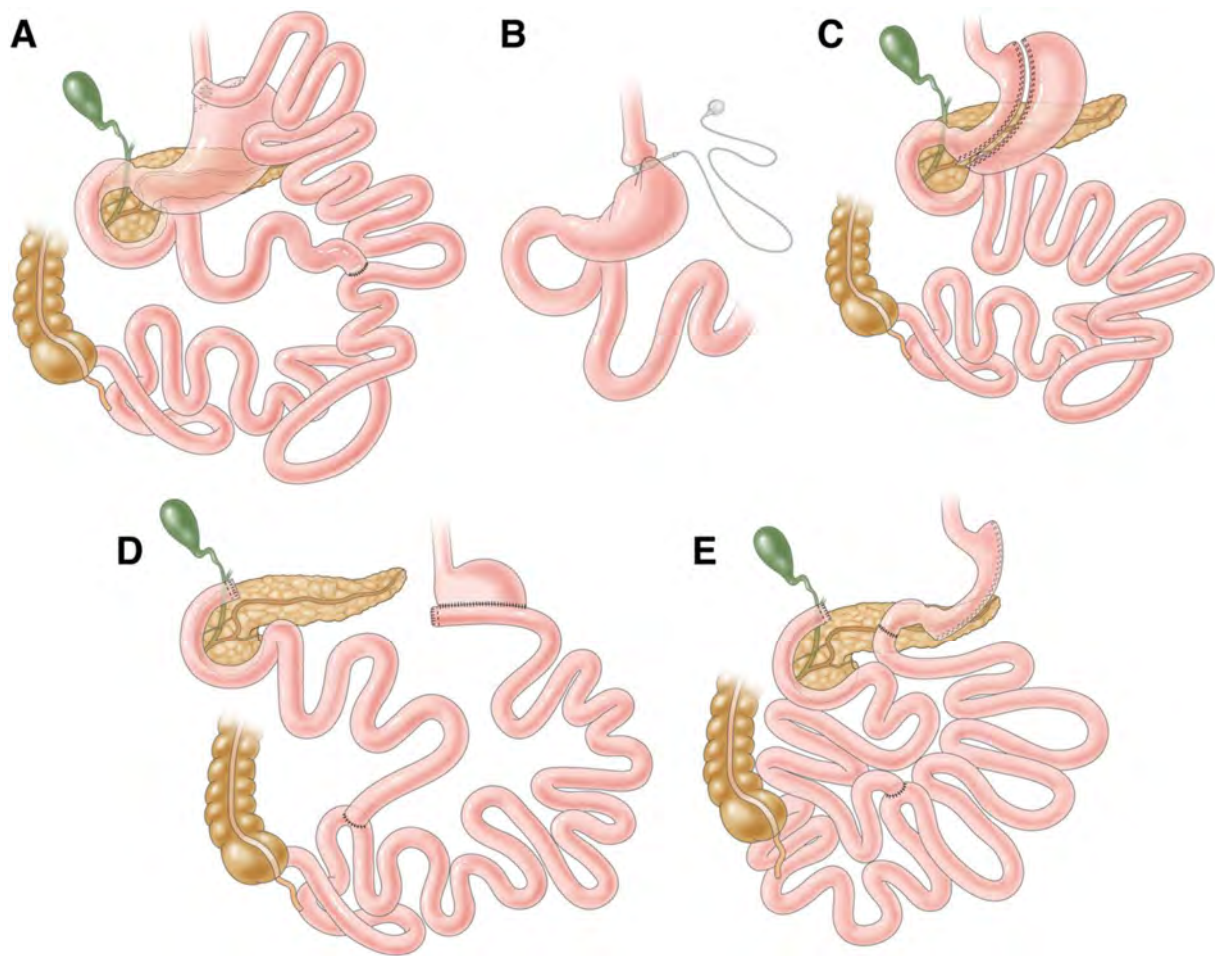


Figure 1 extraite de l'article de Bradley *et al* (12) : Techniques chirurgicales bariatriques standard. (A) BPG, (B), Anneau gastrique, (C) Sleeve Gastrectomie, (D) Dérivation bilio-pancréatique, (E) Dérivation bilio-pancréatique avec switch duodénal.



## II. La digestion, avant et après chirurgie bariatrique

La digestion est la transformation des aliments en molécules capables de passer de la lumière du tube digestif vers le milieu intérieur (13). La première étape est le temps de la mastication, qui fait suite à la phase pré-ingestive caractérisée par la sensation de faim. La chirurgie bariatrique modifie par essence le processus de digestion.

### 1. Vidange gastrique physiologique

#### a. Des solides

L'étude de la vidange gastrique est possible par des techniques de médecine nucléaire de scintigraphie en utilisant des nucléides marqués (14,15).

L'estomac est un réservoir actif stockant et mixant la nourriture ingérée, la délivrant de manière modulée au duodénum après une phase de latence (16,17).

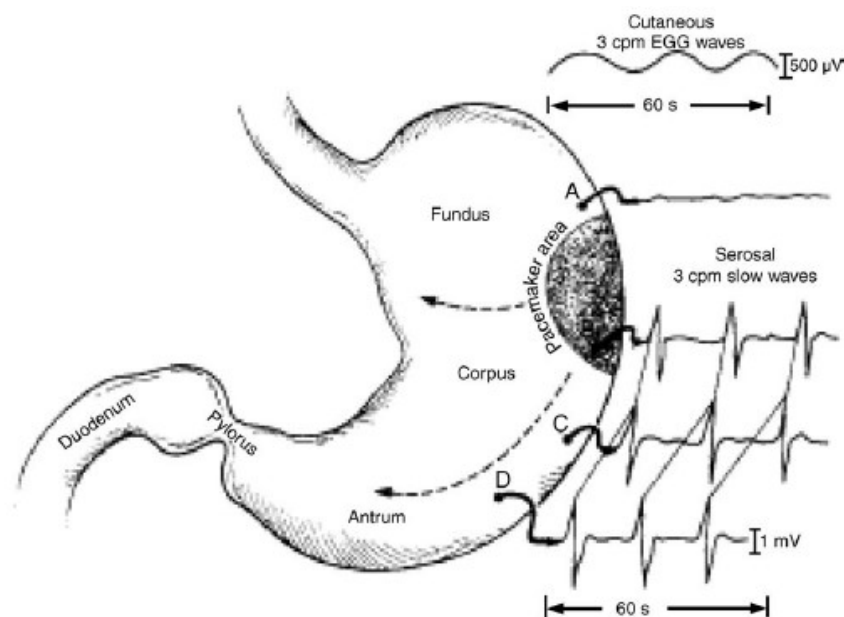
Il peut être divisé en 2 parties : l'estomac proximal, le fundus et le haut du corps, et distal, l'antrum et le bas du corps. Lorsque la nourriture entre dans l'estomac, le fundus se relaxe via un réflexe vaso-vagal et la sécrétion d'acide nitrique (NO) et de Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). Après son ingestion, la nourriture reste dans le fundus pendant 40 à 60 minutes. Le volume de l'estomac augmente, mais pas la pression intra-gastrique. On appelle ce phénomène l'accommodation gastrique. La durée de l'accommodation dépend du volume du repas, du pourcentage de solide ou de liquide, du contenu calorique, de la composition en lipides, protéines et glucides. Le fundus ayant une faible activité contractile musculaire lisse, mais un tonus musculaire élevé, la nourriture avance alors graduellement vers l'estomac distal grâce à un gradient de pression.

La principale fonction motrice de l'estomac se situe au niveau distal grâce au système nerveux intrinsèque, et ses 3 principaux composants, que sont les cellules interstitielles de Cajal, le système de connexion et le système nerveux entérique. Les cellules de Cajal sont localisées dans le plexus myentérique, dans la partie supérieure de la grande courbure. Cette région est considérée comme étant le « pacemaker gastrique » d'où partent les ondes de potentiel non contractiles, lentes, à la fréquence de 3 cycles par minutes, et migrant dans des directions circonférentielles et longitudinales (Figure 2). Les ondes de contraction s'y surajoutent, soumettant l'estomac à un balayage régulier d'ondes péristaltiques. Il se déroule une

redistribution de la nourriture du fundus vers l'antré, une propulsion antrale et un phénomène de rétropulsion qui ramène le contenu gastrique du pylore vers l'antré. Le pylore reste fermé pendant cette phase. Cette succession d'allers et retours produit un vigoureux effet de brassage qui assure, à la longue, la destruction mécanique des aliments solides, le but étant le passage de particules de moins de 1 mm au duodénum. Dans le même temps, pepsine et acide chlorhydrique sont sécrétés. Ce processus peut durer jusqu'à plusieurs heures, selon la nature et le volume du repas. La résultante est appelée chyme, mélange homogène.

Avant la propulsion du chyme vers le duodénum, il existe alors une période de latence, qui est dépendante du tonus fundique, du volume gastrique, et de la motilité antrale.

Lorsque l'antré est dilaté, le pylore se relâche et, ainsi, de petites quantités (3 à 5 cc, entre 1 et 4 kcal par minute) sont propulsées vers le duodénum grâce aux contractions gastriques péristaltiques. La vidange des solides est plus lente que celles des liquides et suit une courbe de forme linéaire lorsqu'elle est modélisée.



**Figure 2 :** Extraite de Koch KL (18). « L'estomac. Atlas de la motilité gastro-intestinale physiologique et pathologique ». Les cellules interstitielles de Cajal, le pacemaker et les ondes de contraction. Les vagues de contractions lentes gastriques sont des ondes de dépolarisation et repolarisation qui débutent dans la région « pacemaker ».

*b. Des liquides*

La courbe de la vidange liquidienne suit une forme exponentielle. Le facteur principal contrôlant la vidange des liquides est le gradient de pression à la jonction gastro-duodénale, qui est largement dépendant de du tonus fundique.

*c. Facteurs de variation*

Collins *et al* (14) montrent que la phase de latence est prolongée par l'enrichissement calorique d'aliments solides par les solutions de dextroses à 25 % (Figure 3).

La vidange des liquides quant à elle n'observe pas de période de latence mais la quantité de liquides intra gastrique à 10 minutes est significativement plus élevée lorsque les solutions sont enrichies en dextrose à 10 et 25 %.

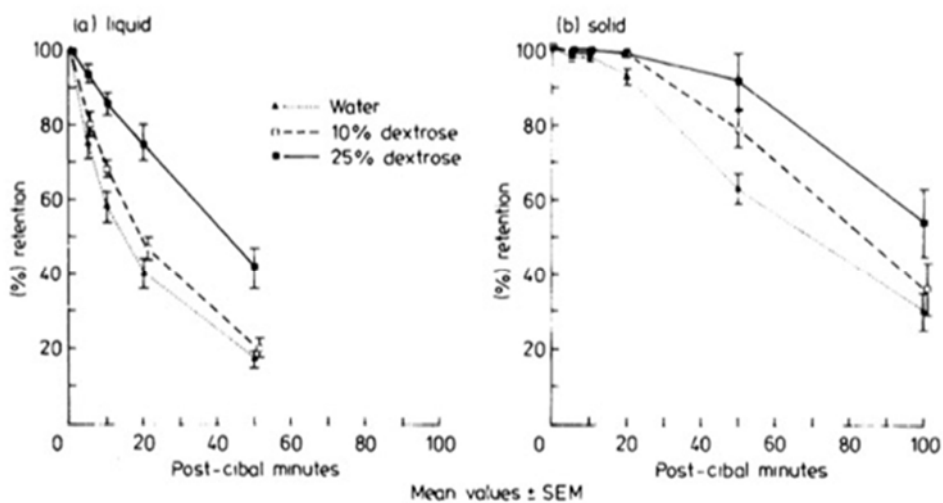


Figure 3 : Extraite de l'article « *Gastric emptying in normal subjects--a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system* », Gut, 1983 (14).

Effets de l'enrichissement calorique sur la vidange des liquides (a) et des solides (b). La solution liquide était soit de l'eau (courbe gris clair), de la solution de dextrose à 10% (courbe en pointillé), ou de la solution de dextrose à 25% (courbe noire).

Concernant les repas mixtes, la vidange liquidienne est plus rapide que celle des solides.

L'apport calorique influence la vidange gastrique via une réduction du tonus fundique médiée par un signal d'origine duodénal. La vidange est ainsi plus lente pour les repas riches en lipides.

Chez les patients obèses, la vitesse de la vidange gastrique a été controversée, retrouvée plus rapide, similaire ou plus longue selon les études comparativement aux sujets de poids normal. Une étude réalisée en 2013 montre que la vidange gastrique chez des sujets à l'IMC moyen de 45 kg/m<sup>2</sup> est semblable aux sujets de poids normal (19).

## 2. Vidange gastrique après Sleeve Gastrectomie (SG)

Du fait des données sus citées, il est légitime de s'interroger sur l'impact d'une chirurgie bariatrique sur la vidange gastrique. L'étude de Braghetto *et al* a évalué en 2009 par scintigraphie gastrique 20 patients en préopératoire d'une sleeve gastrectomie et à 3 mois post opératoire (20) . Concernant la vidange des liquides, 70 % des patients opérés présentaient une vidange accélérée. Pour les solides, cela concernait 75 % des patients opérés ( $p < 0.001$ ). Ce phénomène a été relayé par la suite par de nombreuses autres études montrant une accélération de la vidange gastrique (21–26) aux solides et aux liquides, persistant deux ans après SG (27). En post opératoire, la vidange des liquides était toujours plus rapide que celle des solides.

Concernant la préservation ou non de l'antrum et l'impact sur la vidange gastrique, les données de la littérature sont contradictoires. L'étude de Vives *et al* (28) a étudié la vidange gastrique après SG en fonction de la distance de résection au pylore, à 8 ou à 3 cm : la vidange gastrique était accélérée dans tous les groupes, et d'avantage dans le groupe à 3 cm avec résection antrale, chez les patients non diabétiques uniquement. Les taux de GLP1 et de GIP n'étaient pas différents entre les groupes. En revanche, l'équipe de Bernstine *et al* (29) ne retrouvait pas d'accélération de la vidange gastrique lorsque l'antrum était préservé. L'équipe de Fallatah *et al* (30) retrouvaient à l'inverse une vidange gastrique accélérée dans le groupe avec préservation de l'antrum avec résection à 7 cm du pylore.

Il existe plusieurs facteurs explicatifs selon les auteurs à l'accélération de la vidange des liquides et des solides. Rappelons que la vidange des liquides est principalement sous

l'influence du tonus fundique, et que les fonctions contractiles propulsives de l'antrum permettent une vidange régulée des solides.

Après la résection chirurgicale, la fonction de réservoir gastrique médiée par la partie la plus extensible de l'estomac est nettement diminuée car la relaxation fundique, ou accommodation gastrique, n'est plus possible. La phase de latence est réduite. La résection de la grande courbure, siège du « pacemaker gastrique », et d'un segment plus ou moins important antral impacte la motilité normale, et la coordination antro-pyloro-duodénale.

Berry *et al* (31) ont étudié l'activité électrique en post-opératoire de SG : la vitesse des ondes de propagation était anormalement rapide ( $12,5 \pm 0,8$  comparativement à  $3,8 \pm 0,8$  mm/sec,  $p=0,01$ ), tandis que leur fréquence et leur amplitude étaient inchangées. L'activité électrique était caractérisée comme soit « aberrante », soit « passive ».

Le défaut de distensibilité est responsable d'une élévation plus précoce et significative de la pression intragastrique, comparativement à un estomac normal, après ingestion de petits volumes, favorisant une vidange antrale et duodénale rapide (32).

Une étude de Burgerhart *et al* (33), ne retrouvait pas de différence de vitesse de vidange gastrique entre des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux post-prandiaux et ceux n'en présentant pas. L'apport calorique délivré au duodénum était évalué à  $3,9 \pm 1$  kcal/min.

Concernant la motricité digestive en aval, dans l'étude de Trung *et al* (34), l'utilisation d'une IRM cinétique chez des patients opérés permet d'objectiver l'accélération de la motilité intestinale pendant une hyperglycémie par voie provoquée orale (HGPO). Ceci a également été retrouvé par Melissas *et al* (35) : la vitesse du transit intestinal d'un repas semi-solide marqué était évaluée par gamma camera, avant et après l'intervention. Le temps de transit de l'intestin grêle était réduit, le repas marqué atteignant l'iléon terminal plus rapidement, indépendamment de l'accélération de la vidange gastrique. A l'inverse, l'ouverture de la valve iléo-caecale était retardée, ainsi que le transit iléo-caecal valvulaire. Les auteurs évoquaient alors la participation de ce mécanisme dans l'impact métabolique de la Sleeve Gastrectomie obtenu notamment avant toute perte de poids, par le biais d'un contact et une stimulation prolongés des cellules L intestinales produisant les hormones incrétines.

### 3. Vidange gastrique après By Pass Gastrique (BPG)

Pour les liquides, en utilisant des données scintigraphiques, les mêmes constatations sont faites qu'avec la SG: la vidange gastrique est accélérée (36,37), et est de surcroît dépendante de la posture, car retrouvée plus rapide en position assise qu'allongée. L'apport énergétique délivré au duodénum est ainsi considérablement supérieur à ce que l'on retrouve en conditions physiologiques, car évalué à 104 kcal/min en position assise. Ces données sont également relayées par les études ayant étudié l'absorption du D-Xylose. La mesure de la vidange de la poche gastrique est alors indirecte, définie par le temps de l'apparition du D-xylose dans le plasma, significatif lorsqu'il atteint 5 mg/dl au-dessus des taux de bases. Dans l'étude de Wang *et al* (38) le temps de vidange en préopératoire est évalué à 18.6±6.9 minutes, et 7.9±2.7 après chirurgie ( $p < 0.006$ ). L'étude de la manométrie de la poche gastrique et de l'anse en Y (39) a pu montrer des pressions semblables entre les 2 compartiments après l'ingestion de nourriture, agissant comme une seule et même cavité, et une persistance des complexes moteurs migrants à jeun dès les premiers centimètres d'intestin grêle.

Pour les solides, la vidange de la poche est également accélérée après BPG, mais en ce qui concerne le transit intestinal, celui-ci est à l'inverse de la SG ralenti après la chirurgie (40).

La vidange gastrique est donc accélérée après BPG ainsi qu'après SG, et persiste plus rapide pour les liquides que les solides.

### 4. L'épithélium intestinal digestif hors chirurgie bariatrique

Plusieurs types cellulaires composent l'épithélium intestinal digestif: les entérocytes, les cellules caliciformes sécrétant un mucus protecteur, les cellules de Paneth, les lymphocytes intra-épithéliaux, les cellules souches et les cellules entéro-endocrines. Les cellules souches intestinales sont logées à la base de la crypte. Les cellules immatures continuent à se diviser au cours de leur migration jusqu'à leur différenciation en cellules absorbatives, les entérocytes, ou sécrétoires, les cellules caliciformes, cellules de Paneth et cellules entéro-endocrines.

#### *a. Les entérocytes*

Ils représentent 90 % de l'épithélium digestif total. Leur fonction principale est l'échange d'ions, d'eau et de petites molécules. Ils présentent des microvillosités à leur apex, formant la bordure en brosse, et sont recouvertes d'une couche de glycocalyx permettant une barrière

physique et contenant les enzymes de la bordure en brosse. Les cellules sont reliées par des jonctions serrées rendant la muqueuse imperméable. La surface totale de la muqueuse intestinale est augmentée grâce aux villosités.

*b. Les cellules caliciformes*

Elles sont distribuées le long des cryptes et des villosités et produisent un mucus protecteur de l'épithélium ainsi qu'un facteur impliqué dans les processus adaptatifs réparateurs en cas d'agression de la muqueuse intestinale.

*c. Les cellules de Paneth*

Elle contribuant à la perméabilité sélective de l'intestin et font partie du système immunitaire (41). Elles sécrètent des cytokines et facteurs de croissance.

*d. Les cellules entéro-endocrines*

Encore appelées cellules entéro-endocrines, elles forment le plus grand système endocrine dans l'organisme, en termes de nombre de cellules et de variétés d'hormones produites et sécrétées (42). Elles dérivent de l'épithélium endodermique, sont généralement plus petites que les cellules exocrines, et sont en contact étroit avec la lumière, intestinale ou glandulaire (Figure 4). Elles possèdent des récepteurs apicaux leur permettant de percevoir le contenu luminal et d'influencer leur fonction. Certaines cellules peuvent être décrites par la taille et la forme de leurs granules sécrétoires. Elles sécrètent des peptides et bioamines présentant des capacités de signalisation. Leur action peut être endocrine, paracrine ou autocrine. La sécrétion hormonale est sous la dépendance de la composition alimentaire, des produits du microbiote intestinal, du pH, des récepteurs du goût, du système nerveux, du glucose circulant, et du tonus musculaire lisse. La chromogranine est fréquemment retrouvée au sein de ces granules. Parmi les treize sous-types, les cellules L et K, responsables de la sécrétion incrétinique, représentent 1% des cellules intestinales épithéliales. Tandis que les cellules K sont présentes très majoritairement au niveau du duodénum, les cellules L, aussi appelées cellules GLUTag, sont retrouvées jusqu'au niveau de l'intestin distal.

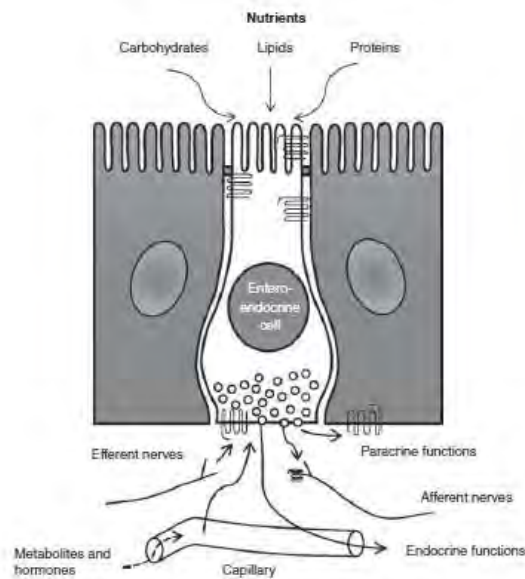


Figure 4 : D'après Helander *et al* (42) 2012, Scandinavian Journal of Gastroenterology. Cellule entéro-endocrine.

*e. Mécanismes d'adaptation de la muqueuse intestinale digestive*

Le tissu épithélial digestif est plastique et se renouvelle tous les trois à cinq jours. Cette entéroplasticité est considérée comme ayant des conséquences positives chez les patients présentant des résections intestinales étendues. La nature de l'épithélium digestif peut être modifiée selon les conditions auxquelles elle est soumise.

*i. Cas de la nutrition parentérale*

En cas de jeûne prolongé, ou en cas d'apports par nutrition parentérale chroniques, il est possible d'observer une atrophie muqueuse et une insuffisance intestinale (43). L'atrophie intestinale est un facteur favorisant la translocation bactérienne et le sepsis. Le syndrome de grêle court, dont les causes peuvent être multiples, entraîne une malabsorption, une diarrhée, des douleurs abdominales, une perte de poids, des troubles hydroélectrolytiques et une malnutrition chronique. Les processus d'adaptation de la muqueuse intestinale le cas échéant sont longs, d'un à deux ans. Les premiers phénomènes adaptatifs consistent en une prolifération entérocytaire et une hyperplasie villose permettant dans un premier temps une diminution de la diarrhée et de la fuite hydroélectrolytique. L'adaptation nutritionnelle de la muqueuse permettant un sevrage de la nutrition parentérale est plus lent, et plus complexe. La longueur d'intestin restante impacte directement la survie des patients, un grêle court de moins de 50 cm étant associé à 35% de mortalité dans les cinq ans (44). Lorsqu'une nutrition



parentérale est requise, les conduites à tenir actuelles tendent à maintenir un apport entéral minimal pour préserver la barrière intestinale.

ii. Cas de la résection intestinale étendue

Dans une étude étudiant les modifications de l'épithélium après résection grêlique étendue, la hauteur des microvillosités intestinales, des cryptes, et l'index mitotique étaient supérieurs au niveau segment intestinal proximal hyperplasique restant, et il était remarqué une modification de la proportion de la nature des cellules épithéliales digestives possédant alors des capacités d'avantage sécrétoires qu'absorptives. Il a en effet été remarqué une augmentation de proportion de cellules caliciformes mucipares et de Paneth, dont le mécanisme physiopathologique n'est pas connu pour l'heure (45).

## 5. Modifications de l'épithélium intestinal digestif après BPG

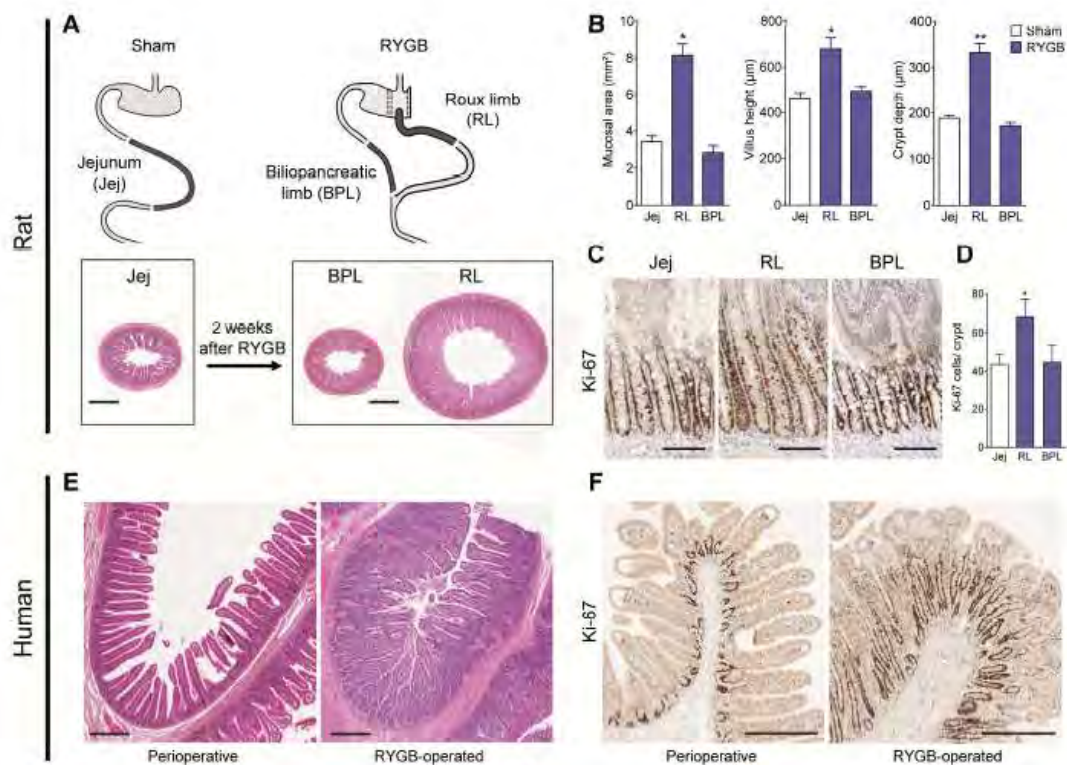
### *a. Modifications macro et microscopiques*

Plusieurs études ont montré une modification macro et microscopique de l'épithélium digestif en post opératoire de BPG, avec une augmentation de la hauteur des microvillosités, de la profondeur des cryptes au niveau de l'anse alimentaire et commune (45–49). Ces modifications apparaissent dans un délai court post opératoire, dès quinze jours ([Figure 5](#)). Elles ont été constatées persistantes chez le rat jusqu'à un an après la chirurgie.

Chez le rat, le diamètre, et le poids par segment de l'anse alimentaire étaient significativement supérieurs à ceux de l'anse commune, secondairement à une hyperplasie cellulaire, eux-mêmes supérieurs à ceux de l'anse bilio-pancréatique, et les taux locaux de facteurs de croissance étaient augmentés (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) et basic fibroblast growth factor (bFGF)) (46). L'étude de Stearns *et al* (48) réalisée chez des rats Sprague-Dawley non obèses non diabétiques montre qu'après BPG, les microvillosités intestinales sont plus grandes, et les cryptes plus profondes au niveau de l'anse alimentaire et l'anse commune qu'au niveau de l'anse digestive. Les cellules caliciformes étaient présentes en plus grand nombre. L'hypothèse émise est que le contact des nutriments avec la paroi digestive, en l'absence de liquide biliaire, entretient la trophicité des cellules caliciformes productrices de mucus et la profondeur des cryptes.

La sécrétion de GLP2 serait un des déterminants important de l'adaptation de la muqueuse intestinale (50). L'augmentation de la dépense énergétique totale observée chez des rats

opérés de BPG est mise en lien par l'équipe de Bueter *et al* (51) avec l'augmentation de la masse tissulaire épithéliale digestive, et l'augmentation de la thermogénèse alimentaire secondaire au réarrangement cellulaire épithélial digestif neuroendocrinien.



**Figure 5 : Hypertrophie et augmentation de la prolifération des cellules des cryptes au niveau de l'anse alimentaire (Roux limb) après chirurgie de BPG.** Extraite de l'étude de Cavin *et al* (49), « Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy parue dans Gastroenterology », 2016. (A et C) Images représentant des colorations HPS (Hématoxyline, Phloxine, Safran) (A) de coupes histologiques, des immunomarquages Ki67 (C) de l'anse alimentaire (RL) et de l'anse bilio-pancréatique (BPL) de rats opérés de BPG et des segments correspondants jéjunaux de rats opérés de chirurgie témoin (Jej) à J14 après chirurgie. Echelle 1 mm (A) et 100 μm (C). (B et D) Analyses morphométriques montrant la surface de la muqueuse, la hauteur des villosités, la profondeur des cryptes (B) et le nombre de cellules immunoréactives Ki67 par crypte (D) dans l'anse alimentaire et l'anse bilio-pancréatique chez des rats opérés de BPG (n=4) et au niveau jéjunal chez les rats opérés de chirurgie témoin (n=5) à J 14 post chirurgie.

Données exprimées en moyenne  $\pm$  écart type. \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  comparativement aux sujets témoins, selon ANOVA avec la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

*b. Les cellules entéro-endocrines après BPG*

Certains auteurs observent une augmentation du nombre total de cellules entéro-endocrines mise en lien avec l'hyperplasie tissulaire épithéliale digestive (42), tandis que d'autres retrouvent une augmentation directe de leur densité, principalement des cellules L, sécrétant le GLP1, des cellules sécrétant le GIP et le peptide YY (39,42,43). La densité des cellules sécrétant la ghréline est plutôt observée comme étant diminuée.

## 6. Modification de l'épithélium intestinal digestif après SG

*a. Modifications macro et microscopiques*

Moins de données sont disponibles concernant les modifications de l'épithélium digestif après SG. Les études de Mumphrey *et al* (52) et Cavin *et al* (49) ne retrouvaient pas d'hyperplasie intestinale (Figure 6).

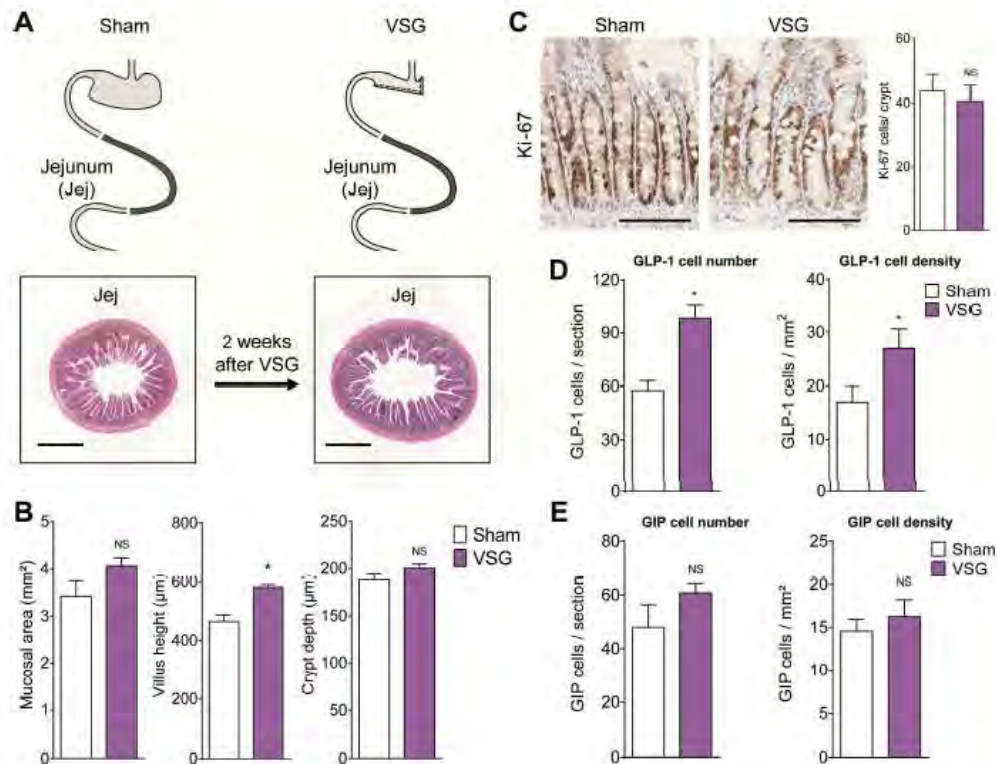


Figure 6 : Extraite de l'étude de Cavin *et al* (49) : La Sleeve Gastrectomie n'entraîne pas d'hypertrophie mais augmente la densité et le nombre de cellules GLP1 positive. (A) Coupes histologiques jéjunale d'un rat opéré de SG (VSG) et un rat opéré de chirurgie témoin (sham) à J14 après chirurgie. (B) Analyses morphométrique du jéjunum montrant la surface de la muqueuse, la hauteur des villosités et la profondeur des cryptes de rats opérés de SG (n=5) comparé aux rats opérés de chirurgie témoin (n=5) à J14 après la chirurgie. Les données sont exprimées en moyenne ± écart type \* p < 0,05, NS : non significatif, comparativement aux rats témoins.

#### b. Les cellules entéro-endocrines après SG

Les données sont contradictoires, une étude a permis d'observer une augmentation de la densité des cellules L entéro-endocrines (Figure 6) (49), tandis qu'il a été rapporté par ailleurs une absence de différence en terme de nombre ou de densité de cellules L avec les sujets contrôles (52).

### 7. Sécrétions digestives exocrines et hormonales physiologiques

Les sécrétions exocrines du tube digestif sont riches (53,54) : amylase et lipase salivaires, acide chlorhydrique, pepsine, facteur intrinsèque et lipase gastriques, bicarbonates, trypsine,

chymotrypsine, lipase, colipase et amylase pancréatiques, peptidases duodénales, saccharases et peptidases intestinales.

L'arrivée dans l'estomac du bol alimentaire déclenche la sécrétion d'une hormone, la gastrine, qui augmente la sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl). La sécrétion gastrique est en effet caractérisée essentiellement par sa concentration élevée en HCl. Cette acidité permet de stériliser le bol alimentaire et d'initier la digestion, notamment des protéines alimentaires.

Ensuite, le passage du chyme gastrique dans le duodénum active ses sécrétions exocrines (peptidases) et endocrines (cholécystokinine (CCK), sécrétine, Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP), neuropeptide Y (NPY)). Le passage duodéal stimule également les sécrétions pancréatiques exocrines riche en bicarbonates et en enzymes (amylase, trypsine et chymotrypsine, lipase et colipase) et endocrines (polypeptide pancréatique (PP), insuline) et la contraction de la vésicule biliaire. La sécrétine, la CCK et le GIP diminuent la fréquence des ondes lentes de contraction et ralentissent la vidange gastrique.

L'arrivée du chyme au niveau du grêle distal, iléon, entraîne la sécrétion d'hormones inhibitrices de la prise alimentaire et de la sécrétion gastrique (glucagon-like peptide-1 et 2 (GLP-1 et 2), peptide YY (PYY)).

#### *a. La ghréline*

Il s'agit d'une hormone orexigène sécrétée principalement par les cellules pariétales de l'estomac, au niveau du fundus, lorsque celui-ci est vide (à jeun). Elle active alors le NPY, qui stimule la prise alimentaire et l'hormone de croissance (GH). Sa sécrétion est stimulée par l'activation vagale et le PP, et est inhibée par la prise alimentaire. En cas de gastrectomie totale, les taux plasmatiques de ghréline sont réduits de 50 à 60%. Les taux circulants restants sont produits par le duodénum, l'iléon, le caecum et le colon. En cas de perte pondérale obtenue par régime ou une technique restrictive telle que l'anneau gastrique, les taux de ghréline sont augmentés (55).

#### *b. Le GLP1*

Le GLP1 est un neuropeptide dérivé du gène du proglucagon, produit par les cellules intestinales L de l'intestin après le passage des nutriments dans l'iléon distal. Les cellules L

représentent environ la moitié des cellules entéro-endocrines. De nombreux effets sont accordés au GLP1, et sa sécrétion est elle-même influencée par plusieurs facteurs (56).

iii. Actions sur le métabolisme glucidique

Il s'agit d'une hormone fortement anti-hyperglycémiant, induisant la sécrétion insulino-dépendante, diminuant la sécrétion de glucagon, et la production hépatique de glucose. Le GLP1 augmente également au niveau pancréatique l'activité de la boucle paracrine Insulin-like Growth Factor-2/Insulin-like Growth Factor-1 receptor (IGF2/IGF1R) en augmentant l'expression du récepteur de l'IGF1 (IGF1R), et en stimulant la sécrétion d'IGF2. Au niveau beta cellulaire, l'action autocrine de l'IGF2 régule la masse et la fonction beta cellulaire (57). Le GLP1 a également une activité anti-apoptotique sur les cellules beta.

iv. Actions sur le tube digestif

Le GLP1 ralentit la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété. A doses pharmacologiques, le GLP1 réduirait la motilité intestinale. Les niveaux de GLP1 plasmatiques à jeun sont compris entre 5 et 10 pmol/l et augmentent en post prandial d'un facteur de deux à trois. Les taux sont inversement corrélés à l'indice de masse corporelle (IMC) des sujets.

v. Facteurs influençant la sécrétion de GLP1

Outre l'activation de la sécrétion de GLP1 par les nutriments, le microbiote intestinal est également d'importance, via l'activation de récepteurs couplés aux protéines G des cellules L du colon sensibles aux chaînes courtes d'acides gras que sont l'acétate, le butyrate et le propionate. La caractérisation du microbiote chez les patients obèses et diabétiques a permis de mettre entre autre en évidence une population moins importante de *Akkermansia muciniphila* (58). Après supplémentation chez les souris, il été observé une élévation du nombre de cellules L et de la sécrétion de GLP1. Les acides biliaires primaires et secondaires, issus de modifications bactériennes, prennent également part dans la stimulation de la sécrétion de GLP1. L'effet est principalement médié par le récepteur couplé aux protéines G TGR5.

c. Le polypeptide YY

Il est sécrété par les cellules L, principalement au niveau de l'iléon et du colon, et a une action anorexigène (59). Par ailleurs il augmente l'absorption des nutriments, inhibe les sécrétions gastriques et pancréatiques, atténue la contraction de la vésicule biliaire et diminue la vitesse

de la vidange gastrique. Le Roux *et al* ont montré une diminution des taux sériques de PYY chez les sujets obèses comparativement à des sujets de poids normaux (60).

## 8. Modifications des sécrétions hormonales digestives après chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique a un impact bénéfique sur le profil métabolique des patients diabétiques via, entre autres, des modifications hormonales, avec une augmentation notamment de la sécrétion du GLP1, GLP2, GIP et du polypeptide Y.

Cet effet anti-diabétique médié par l'augmentation de l'apport des nutriments au niveau de l'intestin distal et par conséquent la stimulation des sécrétions peptidiques anorexigènes par les cellules L a été nommé par certains auteurs « Hindgut hypothesis » (61,62). L'augmentation des niveaux de sécrétion incrétiniques a été montrée comme étant comparable entre les patients bénéficiant d'un BPG et une SG (63). Une récente revue la littérature a étudié le concept de chirurgie métabolique (64) avec une supériorité du traitement chirurgical sur le traitement médical du diabète, des rémissions complètes possibles de diabète et une amélioration des complications macro-vasculaires. Un des facteurs explicatifs retenu est l'augmentation des taux sériques de GLP1. Les données disponibles sur le long terme sont celles de la SOS Study (65): après dix ans, l'incidence du diabète de type 2 était significativement plus bas dans le groupe chirurgical (7% vs 24%,  $p < 0.001$ ) et les patients après chirurgie présentaient un taux de rémission de leur diabète à 72% à 2 ans, s'abaissant à 36% à 10 ans. L'importance de l'exclusion d'une partie proximale intestinale, « foregut hypothesis » est soutenue par de nombreux auteurs dans l'amélioration du diabète après chirurgie bariatrique (66).

### *a. Après SG*

#### *i. Ghréline*

En post opératoire, les niveaux de ghréline sont diminués dès le premier jour après la chirurgie, et persistent bas à 6 mois (67). La diminution des taux sériques peut être considérée comme protectrice d'une reprise pondérale, comparativement aux techniques d'amaigrissement médicales restrictives et la pose d'anneau gastrique.

## ii. GLP1

Les taux de GLP1 sont augmentés en post-opératoire. Une des hypothèses retenues pour en expliquer l'augmentation du GLP1 est l'accélération de la vidange gastrique. L'étude de Sista *et al* (21) ayant comparé des patients avant et après SG retrouve en ce sens une corrélation négative entre la durée de la vidange gastrique et les taux de GLP1 : en post-opératoire, la vitesse de vidange gastrique est significativement accélérée dans les groupes solides et liquides, et les taux de GLP1 sont significativement augmentés. Rappelons que l'équipe de Melissas *et al* (35) ont évoqué l'accélération du transit de l'intestin grêle et le temps de contact augmenté avec les cellules L, lié au retardement de l'ouverture de la valve iléo-caecale. Le revue de la littérature de Benaiges *et al* (68) présente d'autres hypothèses, entre autre, celle de la stimulation de la sécrétion de GLP1 par l'accélération de la vidange gastrique, ou encore celle d'un circuit proximal-distal médié par voie hormonale ou neuronal par la CCK.

## iii. Peptide YY

Également, les taux de peptide YY sont augmentés après la chirurgie, et les taux de leptines diminués (69,70).

### b. Après BPG

#### i. Ghréline

Les données concernant les variations post opératoires sont variables, rapportées dans une revue de la littérature (71) : certaines études retrouvant une diminution des taux sériques, d'autres une augmentation concomitante à des périodes de perte pondérale, d'autres, aucune modification. L'étude de Carrasco *et al* (72), une équipe chilienne, retrouvait une tendance non significative à une perte pondérale supérieure dans le groupe des patients opérés d'un GBP ayant également bénéficié d'une résection gastrique, présentant des taux de ghréline inférieurs, comparativement aux patients n'ayant pas bénéficié d'une telle résection.

#### ii. GLP1 et Peptide YY

Différentes études sont concordantes et retrouvent des taux augmentés en post prandial en post opératoire (40,69,73), concordant avec les observations histologiques précédemment citées.

Après SG et BPG, la sécrétion de GLP1 est plus importante, et la sécrétion de ghréline diminuée.



### III. La digestion enzymatique des amidons

L'amidon est un polysaccharide appartenant à la classe des glucides.

#### 1. Structure des glucides

Les glucides peuvent être divisés en 3 catégories :

-les monosaccharides (glucose, fructose, galactose), les disaccharides (lactose, saccharose), et les polyols,

-les oligosaccharides, de 3 à 9 monosaccharides, digestibles, comprenant les malto-saccharides, composés de plusieurs unités de glucoses et obtenus par l'hydrolyse de l'amidon,

-les polysaccharides, au-delà de 10 saccharides, comprenant l'amidon.

##### a. Le glucose

Le glucose (Figure 7a) est un sucre de formule brute  $C_6H_{12}O_6$ , répandu dans le règne végétal et animal. Il est mis en réserve sous forme d'amidon dans le règne végétal, ou de glycogène, dans le règne animal. Les glucides constituent en ensemble de substances dont les unités de base sont les sucres simples appelés oses, ou monosaccharides.

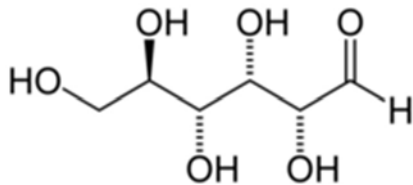


Figure 7a : la molécule de glucose

##### b. Les amidons

Notre régime alimentaire est basé sur 50 à 60 % d'apports journaliers glucidiques, majoritairement représentés par les féculents, principalement de blés ou pomme de terre, sources d'amidon. L'amidon est le polyoside de réserve des végétaux. Il est composé de 2 polysaccharides, l'amylose et l'amylopectine (74).

i. L'amylose

L'amylose (Figure 7b) représente 15 à 30% de la masse de l'amidon. C'est un polymère linéaire de glucose liés par une liaison  $\alpha$ -(1-4) -D-glucosidique. Cette longue chaîne a une forme d'hélice simple gauche.

ii. L'amylopectine

L'amylopectine (Figure 7c) représente 70 à 85 % de la masse de l'amidon. Elle diffère de l'amylose du fait qu'il s'agit d'un polymère ramifié, avec des liaisons  $\alpha$ -(1-6) entre les chaînes, et  $\alpha$ -(1-4) entre les molécules de glucose. On trouve en moyenne une ramification tous les 25 résidus et les branches contiennent une vingtaine de résidus.

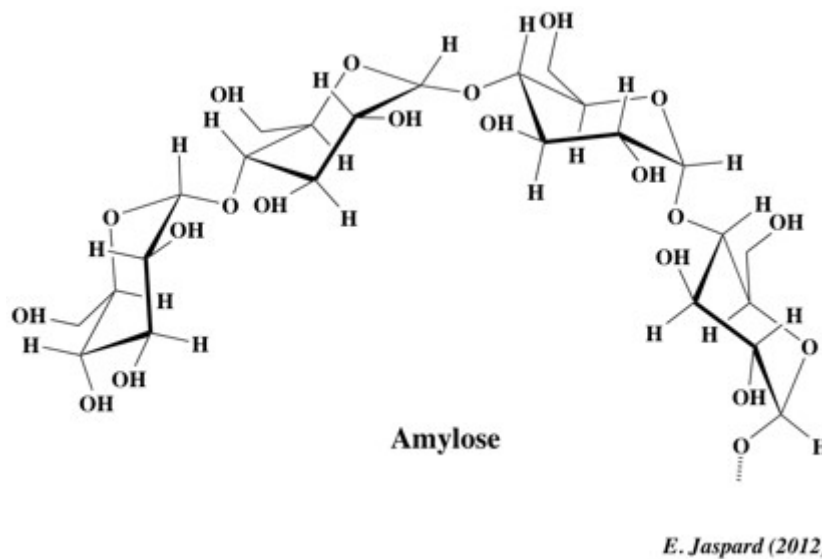


Figure 7b : Structure biochimique de l'amylose

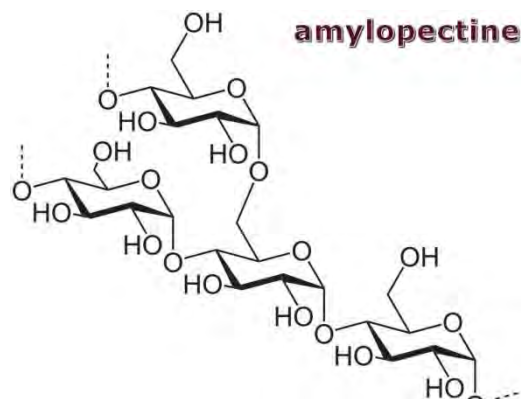


Figure 7c : Structure biochimique de l'amylopectine

### c. Digestibilité des amidons

L'amidon est retrouvé sous la forme native de granules insolubles dans l'eau froide, avec une structure semi cristalline (75). Il contient plus de 100 000 unités de glucose contre une seule pour le saccharose, qui est une autre source de glucose végétale. Selon la source botanique, les granules d'amidon ont différentes formes, différentes tailles. On peut alors les classer en différents types, A, B, et C, résultant de différents agencements des molécules dans les granules. La susceptibilité aux  $\alpha$ -amylases diffère selon le type de granule, avec des digestibilités différentes selon la nature de l'amidon (76). On les classe en rapidement digestible, lentement digestible, et résistants. Ainsi, les granules d'amidon de type A comme la farine, le maïs, le riz sont plus sensibles à l'hydrolyse par l' $\alpha$ -amylase que les pommes de terre ou la banane plantain. La cuisson modifie la forme moléculaire native de l'amidon en une forme relativement digestible. Deux à 5 % des amidons sont résistants aux enzymes digestives et sont le substrat de fermentation pour la microflore colique. Enfin, la vitesse d'absorption des glucides sous forme de glucose dépend de leur complexité.

Les amylopectines ramifiées et le glycogène contiennent eux-mêmes des liaisons osidiques  $\alpha$ -(1,6) que les  $\alpha$ -amylases ne peuvent pas hydrolyser : par conséquent leur digestion produit un mélange de dextrans :

Les dextrans sont des mélanges de gluco-oligosides ou oligosides de glucose en chaînes linéaires dont les unités de glucose sont liées par des liaisons osidiques du type  $\alpha$ -(1,4). Ces chaînes sont reliées entre elles par des liaisons osidiques  $\alpha$ -(1,6).

Chez l'homme, six enzymes sont impliquées dans la digestion des amidons (Figure 8) :

-deux endo-hydrolases, les  $\alpha$ -amylases, qui sont lumenales,

-et quatre sous unités des deux  $\alpha$ -glucosidases de la bordure en brosse intestinale, la maltase glucoamylase (MGAM) et la sucrase-isomaltase (SI) (77). Elles sont également appelées exo-hydrolases, ou disaccharidases.

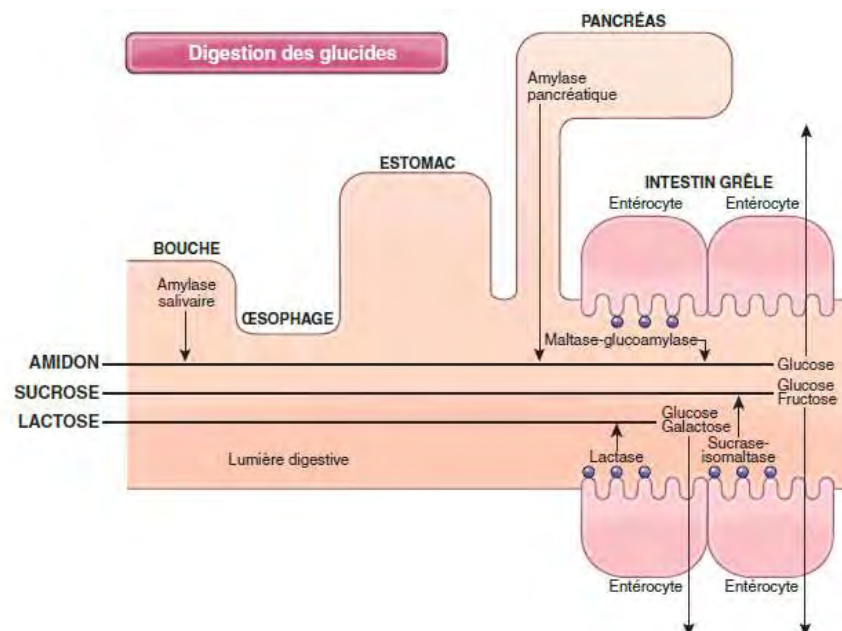
## 2. Rôle des endo-hydrolases : les $\alpha$ -amylases

Les  $\alpha$ -amylases salivaires et pancréatiques sont des endo-hydrolases qui clivent la liaison interne  $\alpha$ -(1-4) de l'amidon en des chaînes branchées plus courtes, de dextrans. L' $\alpha$ -amylase peut cliver les grosses molécules non seulement par les extrémités, comme c'est le cas pour

les autres enzymes, mais également par le milieu. L'activité endo-hydrolytique et les propriétés d'attaques multiples diminuent rapidement le poids moléculaire d'approximativement  $10^8$  Da à des dextrans de 342 à 648 Da. Peu de glucose libre est produit par l'activité des  $\alpha$  amylases. Les produits oligomériques issus de la digestion par les  $\alpha$ -amylases représentent un profil reproductible appelés les  $\alpha$ -dextrans Limites ( $\alpha$ -LD), constitués de maltose (composés de deux molécules de glucose) et maltotriose (composé de trois molécules de glucose), ainsi que des produits branchés en  $\alpha$ -(1-6).

L' $\alpha$ -amylase salivaire amorce donc la digestion des amidons alimentaires hydratés, et pour la plupart cuits, par hydrolyse des liaisons glucidiques  $\alpha$ -(1-4). L'action de l' $\alpha$ -amylase salivaire est mineure et de courte durée, car l'enzyme est inactivée par le pH acide de l'estomac après déglutition.

Ces chaînes dextriniques sont ensuite hydrolysées au niveau de l'extrémité non réductrice en glucose par deux petites enzymes intestinales de la bordure en brosse, les  $\alpha$ -glucosidases : la maltase-glucoamylase (MGAM) et la sucrase-isomaltase (SI).



**Figure 8 :** Extraite des Fondamentaux de la pathologie digestive (13). Illustration Carole Fumat. La digestion des amidons et des glucides simples.

### 3. Rôle des exo-hydrolases : les $\alpha$ -glucosidases

Au niveau de l'intestin grêle, la maltase gluco-amylase membranaire et la sucrase-isomaltase agissent au niveau de la bordure en brosse (78). Il s'agit de polypeptides simples composés de deux sous-unités catalytiques (77). Le domaine N-terminal est proche de la membrane cellulaire, tandis que le domaine C-terminal est luminal. Les sous-unités de la maltase gluco-amylase et le sucrase-isomaltase sont identiques à 40% dans leur séquence d'acides aminés. Les deux enzymes partagent certaines fonctions, car toutes les deux clivent la liaison  $\alpha$ -(1-4) des chaînes linéaires de dextrines. L'activité enzymatique de la SI et de la MGAM est optimale à pH 6 au niveau de la bordure en brosse (79). Elles sont retrouvées en plus grande abondance au niveau proximal intestinal. L'activité enzymatique augmente avec la température.

La maltase amylo-glycose (MGAM) présente une activité hydrolytique supérieure à celle de la SI. L'étude de Quezada-Calvillo *et al* (80) montre que chaque sous-unités enzymatique de la MGAM, représentées par les domaines N et C terminaux, présente une activité différente. Le domaine N-terminal présente une grande activité envers le maltose, composé de deux molécules de glucose, et est faiblement inhibée. Le domaine C-terminal est quant à lui responsable de l'activité gluco-amylase, avec une plus grande capacité catalytique. Cela est dû à sa plus grande affinité et spécificité pour les substrats plus larges, malto-oligosaccharidiques, et au plus grand nombre de configurations de liaisons à son site actif.

La sucrase-isomaltase est présente en quantité vingt fois supérieure à la MGAM. Son activité correspond à moins de 5 % de l'activité de la MGAM. Elle présente une spécificité de substrat supplémentaire, en clivant la liaison  $\alpha$ -(1-6) de l'isomaltose au niveau N-terminal, tandis que le domaine C-terminal est actif au niveau de la liaison  $\alpha$  (1-2) du sucrose. Malgré tout, le substrat principal de l'enzyme reste la liaison  $\alpha$ -(1-4), l'amidon étant la source glucidique principale alimentaire.

Il a été montré que des granules bruts d'amidon pouvaient être dégradés par la MGAM, suggérant que l'hydrolyse préalable par l' $\alpha$ -amylase pancréatique n'est pas absolument nécessaire à la digestion des amidons au niveau de l'intestin grêle (75,81).

L'étude de Lin *et al* (75) montre en effet qu'*in vitro*, les  $\alpha$ -glucosidases libèrent 20 à 80% de molécule glucose depuis les granules d'amidon. Lorsque l' $\alpha$ -amylase est absente, ou

lorsqu'elle présente une faible activité, la SI et la MGAM sont donc d'importance pour la digestion des amidons.

La MGAM et la SI participent donc à la digestion directe de l'amidon en glucose, et à la conversion des dextrines post  $\alpha$ -amylolytiques, aussi appelées  $\alpha$ -LD, en glucose. Au total, La MGAM et la SI contribuent pour plus de 85 % à l' $\alpha$ -glycogénèse à partir d'amidon.

Il semble par ailleurs que la multiplicité des  $\alpha$ -glucosidases membranaires et leurs interactions avec divers substrats présentant des structures chimiques différentes constituent un mécanisme d'adaptations à une variabilité alimentaire large (80). De très nettes différences ont été montrées concernant les taux de glucose libérés par les différents substrats.

#### *a. Régulation des différentes activités*

##### *i. Régulation par le substrat*

L'activité des  $\alpha$ -amylases amplifie par 2 fois la glycogénèse par les  $\alpha$ -glucosidases membranaires en produisant des chaînes courtes dextriniques, leurs substrats favoris.

Les dextrines contenant du maltotriose et maltotetraose ralentissent l'activité de la MGAM, mais pas celle de la SI. Il s'agit du « brake effect », un rétrocontrôle négatif, ciblé uniquement sur la MGAM. Cet effet a été montré dans les travaux de Quezada Calvillo *et al* (82), dans lesquels la digestion de maltodextridine est étudiée :

Dans des conditions physiologiques, le rétrocontrôle négatif sur la MGAM dépendrait de la concentration luminale en  $\alpha$ -LD après un repas riche en amidon. Après un certain seuil, une transition s'opère d'une haute vers une basse activité enzymatique de la MGAM, tandis que la SI devient l' $\alpha$ -glucosidase par défaut. Rappelons que l' $\alpha$ -glycogénèse de la SI équivaut à environ 5% de l'activité de la MGAM lorsqu'elle n'est pas inhibée. Ainsi, la concentration de glucose disponible pour l'absorption et le transport plasmatique augmente de manière lente et régulière, atténuant les effets indésirables probables d'une augmentation rapide de la glycémie, avec une activité de MGAM non freinée.

L'effet de la MGAM serait plus important pour la glycogénèse durant les apports limités, et la SI aurait une action prépondérante en cas d'apports alimentaires illimités. Ceci a été montré par l'équipe de Diaz Sotomayor *et al* (83) chez la souris. En cas d'apport ad libitum (à volonté), la glycogénèse est similaire chez les souris inactivées (knock-out : KO) pour la MGAM et les

souris sauvages (wild types : WT), bien que les souris KO présentent plus de difficulté à la digestion de l'amidon en glucose. On retrouve plus de résidus carbohydrates dans l'intestin grêle des souris KO. La SI, plus lente, mais en plus grande abondance, a une action prépondérante dans la digestion de l'amidon dans les apports à volonté. En revanche, dans les conditions d'apports limités, la glycogénèse est diminuée chez les souris KO pour la MGAM.

Dans cette même étude (83), il est montré que la néoglucogénèse est diminuée en phase prandiale, et que les souris KO pour la MGAM ont une moins grande suppression de ce phénomène. Ceci a également été montré dans l'étude de Nichols *et al* (84).

La régulation de la glycogénèse intestinale par la MGAM est cruciale pour la régulation endogène de la néoglucogénèse et l'homéostasie prandiale du glucose. En particulier, l'activité rapide  $\alpha$ -glycogénique libère de grandes quantités de molécules de glucose absorbable, stimule l'insulinosécrétion et diminue la néoglucogénèse. L'action lente quant à elle de la SI n'entraîne pas une insulinosécrétion suffisante pour la diminuer.

Cela soulève la question du rôle physiologique que pourrait avoir la MGAM dont l'activité est régulée par le substrat dans la digestion de diètes riches en  $\alpha$ -LD. Les diètes riches en amidon découlent des techniques d'agriculture contemporaine. La haute activité de l'enzyme à des concentrations faibles en  $\alpha$ -LD suggère que sa fonction est reliée à l' $\alpha$ -glycogénèse en cas de diètes pauvres en amidon, comme pouvaient l'être celles des sociétés Homo Sapiens primaires. Chez les enfants vivant dans des conditions primaires également, l'efficacité de la production de glucose à partir de diètes faibles en amidon pourrait avoir un impact majeur sur l'oxydation cérébrale du glucose. Chez les enfants avec des diminutions d'activité de la MGAM d'ordre développemental ou nutritionnelles, l'activité de la MGAM ne serait pas diminuée par le rétrocontrôle négatif, « brake effect » des produits de digestions  $\alpha$ -LD. L'activité importante de la MGAM serait donc importante pour combler les besoins oxydatifs cérébraux en cas de diètes faiblement concentrées en amidon, tandis que l'activité plus faible de la SI serait un frein bénéfique dans les diètes riches en amidon retrouvées chez les patients métaboliques.

## ii. Régulations hormonales

L'activité enzymatique de la MGAM et de la SI a été retrouvée comme étant sous l'influence de la sécrétine chez l'animal (85). La sécrétine est une hormone sécrétée par les cellules S entéro-endocrines du duodénum, en présence de chyme acide et hypertonique. Elle active la sécrétion hydroélectrolytique du suc pancréatique. Après perfusion de sécrétine chez des rats, l'activité enzymatique de la MGAM était de 484,2 IU/mg protéine contre 258,2 chez les contrôles ( $p < 0,0005$ ), et l'activité de la SI était également augmentée à 121,5 IU/mg protéine contre 62,1 ( $p < 0,0005$ ). D'autres études (86,87) ont également montré que les concentrations luminales de SI étaient augmentées par la cholécystokinine, via un possible effet direct, et également médié par l'activation de la motilité intestinale et de la sécrétion de sels biliaires.

Concernant la digestion du sucrose et du lactose, d'autres enzymes entrent en jeu. La sucrase-isomaltase hydrolyse le sucrose en ses deux composants monosaccharidiques, le glucose et le fructose. Le lactose est lui hydrolysé en ses deux composants directement absorbables (glucose et galactose) par l'activité de la lactase.

Le glucose est ensuite directement absorbable.

### *b. Calcul de l'activité enzymatique*

L'activité enzymatique est calculée dans les études grâce à la méthode de Dahlqvist (88) décrite en 1964, par spectrophotométrie. Les prélèvements de muqueuse digestive sont obtenus par biopsie puis techniqués selon différentes étapes. Une unité d'activité représente une  $\mu$ mole de disaccharides hydrolysée par minute. En situation clinique, l'activité est calculée à partir de prélèvements de jéjunum et iléon sains en per-opératoire et exprimée en unités par gramme de protéine. Elle peut également être exprimée en activité totale, en la rapportant à un segment de muqueuse digestive défini.

### *c. Activité enzymatique après résection intestinale*

Les résultats sont contradictoires selon les études.

L'équipe de McCarthy *et al* (89) a étudié l'activité enzymatique de la SI chez des rats à 4 semaines post-opératoire après résection intestinale étendue. Sur le plan morphologique, on constatait une hyperplasie villositaire au niveau post anastomotique après la résection digestive. Chez les rats opérés, l'activité spécifique enzymatique de la SI était diminuée après



l'intervention, et cette diminution était plus importante au niveau distal, de 60%. Exprimée en activité totale par segment digestif, on retrouvait en revanche une augmentation de l'activité enzymatique de 2,9 fois au niveau du segment 2 proximal et de 1,2 fois au niveau d'un segment plus distal, de manière significative (Figure 9). Les auteurs mettaient en lien l'augmentation de l'activité totale enzymatique avec l'hypertrophie villositaire.

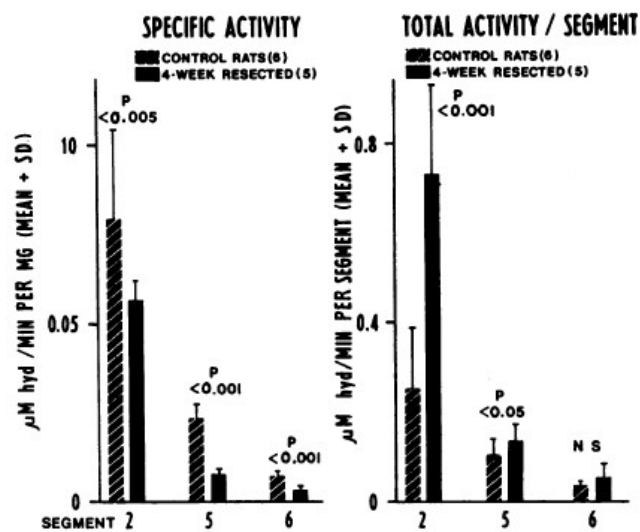


Figure 9 : Effet de la résection intestinale sur l'activité enzymatique de la SI au niveau des segments de muqueuse digestive isolés. Le nombre total d'animal dans chaque groupe est montré entre parenthèses.

Bochenek *et al* (90) retrouvaient une activité spécifique augmentée de la SI au niveau de la muqueuse duodénale, et une activité totale augmentée au niveau duodénal et iléal de manière significative chez des rats à 8 semaines post-opératoire.

Chaves *et al* (91) retrouvaient chez des rats opérés de résection intestinale une augmentation significative de l'expression des  $\alpha$ -glucosidases, reflétant selon eux directement l'amélioration des fonctions digestives et non pas uniquement l'hyperplasie villositaire compensatoire. Trois semaines après la résection jéjunale, en réponse adaptative, les entérocytes de l'iléon développent une activité  $\alpha$ -glucosidique à mesure de leur progression le long des villosités

intestinales. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs évoquent la présence inhabituelle de glucides complexes au niveau iléal dans le cadre du montage chirurgical.

Weser *et al* (92) ont étudié l'activité enzymatique de la MGAM et de la SI chez des rats, 6 semaines après résection intestinale. Ils retrouvaient à l'inverse des précédents auteurs des activités enzymatiques significativement diminuées pour la SI et la MGAM, spécifiques et totales, hormis pour la SI au niveau du segment distal, bien que les mêmes modifications histologiques à type d'hyperplasie villositaire aient été observées.

#### *d. Activité enzymatique après chirurgie bariatrique*

L'étude de l'activité enzymatique des  $\alpha$ -glucosidases au niveau de la bordure en brosse a été peu étudiée après chirurgie bariatrique.

Dans les années 1970, des interventions de type By Pass iléo-jéjunal étaient pratiquées. Les données sont contradictoires selon les études ayant étudiées cette procédure. Certains auteurs retrouvent des niveaux d'activité enzymatique spécifiques augmentés, d'autre retrouvent des niveaux d'activités totales augmentés en lien avec l'hyperplasie villositaire observée. Les données principales des études sont résumées dans le Tableau 1.

Chez le rat, en post-opératoire précoce de By Pass jejuno-iléal, Skagen *et al* (93) retrouvaient une diminution significative des niveaux d'activité enzymatiques des  $\alpha$ -glucosidases au niveau du segment bypassé à J7 et J14 post-opératoire, et une diminution non significative au niveau du segment digestif en continuité. Albert *et al* ne retrouvaient pas de différence significative au niveau du segment digestif en continuité à 24 semaines post ByPass jéjuno-iléal concernant l'activité enzymatique spécifique et totale de la SI (94).

L'équipe de Dudrick *et al* (95) a étudié quatre patients 11 à 24 mois après chirurgie de ByPass jéjuno-iléal pour cause de stagnation pondérale ou hernie interne : l'activité enzymatique spécifique des disaccharidases (MGAM et SI) étaient retrouvés augmentés au niveau du segment iléal post anastomotique, comparativement aux niveaux préopératoire et au site iléal by-passé (Figure 10a et 10b). L'activité spécifique de la MGAM au niveau de l'iléon en continuité était calculée à 2,23 unité/mg de protéine  $\pm$  0,48, et 1,73  $\pm$  0,77 au niveau de l'iléon bypassé, contre 1,44  $\pm$  0,48 en per-opératoire.

Disaccharidases (units/mg Protein) ± S.E.		
	Jejunum	Ileum
Maltase	3.14 ± 0.51	1.44 ± 0.48*
Sucrase	1.08 ± 0.24	0.36 ± 0.11*
Trehalase	0.23 ± 0.07	0.08 ± 0.02*
Palatinase	0.36 ± 0.08	0.07 ± 0.01*
Lactase	0.16 ± 0.06	0.03 ± 0.01*

\* P < 0.05 using unpaired Student's t-test.

Figure 10a : Extraite de l'étude de Dudrick *et al* parue en 1997 dans Ann. Surg : Activité enzymatique mucosale chez 5 patients obèses biopsiés en per-opératoire du By Pass Jéjuno-iléal

Disaccharidases (units/mg Protein) ± S.E.		
	Ileum (In-continuity)	Ileum (Bypass)
Maltase	2.23 ± 0.48	1.73 ± 0.77
Sucrase	0.56 ± 0.19	0.25 ± 0.14
Trehalase	0.37 ± 0.28	0.11 ± 0.02
Lactase	0.23 ± 0.17	0.04 ± 0.01

Figure 10b : Activité enzymatique mucosale au niveau iléal chez 4 patients, 11 à 12 mois en post-opératoire du By Pass Jéjuno-iléal.

Asp *et al* (96) ont étudié différents niveaux d'activités enzymatiques sur des biopsies pratiquées chez 5 patientes ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale pour stagnation pondérale après By Pass Jéjuno-iléal, entre 11 et 19 mois en post-opératoire. Les activités enzymatiques de la MGAM et de la SI étaient significativement augmentées au niveau jéjunal et iléal en continuité (p<0,05) et de manière non significative au niveau du segment exclu, comparativement à la période préopératoire (Figure 11). Les résultats n'étaient pas exprimés en valeur absolue. Les auteurs évoquaient la stimulation du compartiment iléal par le contenu luminal pour expliquer l'augmentation de l'activité au niveau de l'intestin dit « fonctionnel ».

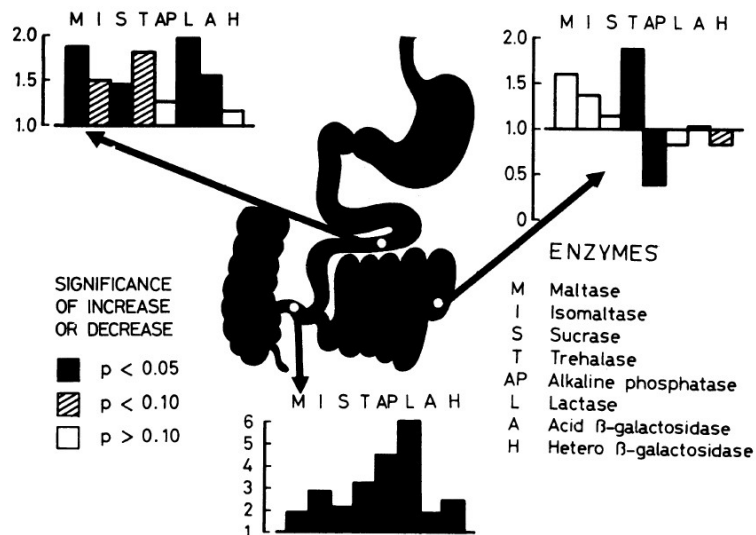


Figure 11 : Ratio moyen de l'activité enzymatique au moment de la reprise chirurgicale, comparativement à l'activité enzymatique initiale.

Gleeson *et al* (97) ont étudié les niveaux d'activités enzymatiques sur des extraits de muqueuse intestinale obtenus chez des rats en post-opératoire, entre 12 et 25 semaines. Concernant la MGAM, l'activité totale exprimée en unité/cm d'intestin était significativement augmentée au niveau du segment jéjunal et iléal en continuité. En revanche, exprimée en unité/mg d'ADN, unité reflétant l'activité enzymatique spécifique de la MGAM, on ne retrouvait pas de différence significative au niveau du segment en continuité (Figure 12).

	Jejunum			Ileum		
	Excluded (Proximal by-pass)	Control	In continuity (Distal by-pass)	Excluded (Distal by-pass)	Control	In continuity (Proximal by-pass)
Lactase (units/cm of intestine)	0.06 ± 0.01 (P = 0.748)	0.05 ± 0.005	—	—	0.01 ± 0.003 [P < 0.001]	0.02 ± 0.01 (P = 0.473)
(units/mg of DNA)	0.14 ± 0.027 (P = 0.513)	0.12 ± 0.014	—	—	0.03 ± 0.006 [P = 0.019]	0.02 ± 0.01 (P = 0.285)
Maltase (units/cm of intestine)	0.58 ± 0.11 (P = 0.042)	0.96 ± 0.11	1.7 ± 0.23 (P = 0.016)	0.78 ± 0.17 (P = 0.514)	0.95 ± 0.16 [P = 0.96]	2.91 ± 0.64 (P = 0.010)
(units/mg of DNA)	1.51 ± 0.28 (P = 0.178)	2.25 ± 0.43	2.72 ± 0.50 (P = 0.514)	1.83 ± 0.31 (P = 0.477)	2.20 ± 0.37 [P = 0.74]	2.03 ± 0.29 (P = 0.736)

**Figure 12** : Lactase et Maltase gluco-amylyase au niveau jéjunal et iléal chez des rats contrôles et des rats avec By Pass expérimentaux.

L'équipe de Iversen *et al* (98) ne retrouvait pas de modifications d'activité de la SI après By Pass jéjuno-iléal.

Etude	Population étudiée	Activité enzymatique étudiée	Résultats
Skagen <i>et al</i> (93) Mucosal growth and enzyme activity during the early phase of adaptation after Jejunal Bypass in the rat, 1984	-Rats non opérés (A) -Rats opérés chirurgie témoin (B) -Rats opérés de By Pass jejuno-iléal (C)  Etude à J3, J7 et J14 en post-opératoire	1. Activité totale des $\alpha$ -glucosidases au niveau du segment by-passé 2. Activité spécifique des $\alpha$ -glucosidases au niveau du segment by-passé 3. Activité totale des $\alpha$ -glucosidases au niveau du segment en continuité 4. Activité spécifique des $\alpha$ -glucosidases au niveau du segment en continuité	1. Diminution significative chez le groupe C à J7 et J14 2. Diminution significative chez le groupe C à J14 3. Absence de différence significative entre les groupes 4. Diminution significative à J7 chez les groupes B et C
Albert <i>et al</i> (94) Differentiation status of rat enterocytes after intestinal adaptation to Jejunoileal Bypass, 1992	-Rats opérés de chirurgie témoin -Rats opérés de By Pass jejuno-iléal  Etude à 24 semaines en post-opératoire	Activité spécifique de la SI	Absence de différence significative entre les groupes
Gleeson <i>et al</i> (97) Biochemical changes in intestinal mucosa after experimental small bowel Bypass in the rat, 1972	-Rats opérés de chirurgie témoin -Rats opérés de By Pass proximal avec exclusion jéjunale (6 rats) et distal avec exclusion iléale (6 rats)  Etude entre 12 et 25 semaines en post-opératoire	1. Activité totale de la MGAM au niveau du segment by-passé 2. Activité spécifique de la MGAM au niveau du segment by-passé 3. Activité totale de la MGAM au niveau du segment en continuité 4. Activité spécifique de la MGAM au niveau du segment en continuité	1. Diminution significative au niveau jéjunale, et non significative au niveau iléal 2. Absence de différence significative 3. Augmentation significative au niveau iléal et jéjunale 4. Absence de différence significative

<p>Dudrick <i>et al</i> (95) Gastrointestinal adaptation following small bowel bypass for obesity, 1976</p>	<p>-Patients en per-opérateur de By Pass jéjuno-iléal -Patients entre 11 et 24 mois après l'intervention : segment by-passé -Patients entre 11 et 24 mois après l'intervention : segment en continuité. Etude menée chez 4 patients</p>	<p>Activité spécifique de la MGAM au niveau du segment iléal by-passé et en continuité</p>	<p>Augmentation comparativement aux prélèvements per-opératoires</p>
<p>Asp <i>et al</i> (96) Enzyme activities and morphological appearance in functioning and excluded segments of the small intestine after shunt operation for obesity, 1979</p>	<p>-Patients en per-opérateur -Patients entre 11 et 19 mois en post opératoire : segment en continuité -Patients entre 11 et 19 mois post-opératoire : segment by-passé  Etude menée chez 5 patients</p>	<p>Activité enzymatique de la MGAM et de la SI exprimée sous forme de ratio comparativement à la période per-opératoire</p>	<p>Augmentation significative au niveau jéjunal et iléal en continuité</p>

Tableau 1 : Principaux résultats des études ayant mesuré l'activité enzymatiques des disaccharidases après chirurgie bariatrique, chez le rat et chez l'homme.

## IV. Le transport du glucose avant chirurgie bariatrique

Au niveau intestinal, l'absorption du glucose a principalement lieu au niveau proximal du grêle. Le colon assure la majorité de l'absorption hydrique et est le site de la fermentation et de production d'acides gras à courtes chaînes par le microbiote.

La membrane plasmique cellulaire est imperméable aux molécules polarisées telles que la molécule de glucose (99). Les cellules ont deux façons de transporter le glucose : un système actif (SGLTs) consommateur d'ATP et un système passif, facilitateur du transport (GLUT). Six transports actifs ont été découverts, SGLT1-SGLT6, transcrits à partir du gène SLC5A, et treize transports facilitatifs GLUT1-GLUT12 et HMIT transcrits à partir du gène SLC2A (100,101).

Les GLUT sont des protéines membranaires intrinsèques dont l'expression est souvent tissu-spécifique, répondant à des régulations hormonales ou métaboliques(102).

### 1. Le transport actif sodium glucose cotransporter-1 (SGLT1)

Le système actif sodium glucose cotransporter-1 (SGLT-1), est une protéine membranaire intégrale découverte par Robert Crane en 1960, utilisant le gradient de la pompe ATPase  $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$  pour faire pénétrer spécifiquement le glucose contre son propre gradient de concentration dans la cellule. Son affinité pour la molécule de glucose est importante, et est moindre pour le galactose. Le SGLT-1 est exprimé en grand nombre au niveau de la bordure en brosse, son expression atteint son niveau maximal au niveau duodénal, et minimal au niveau de l'iléon distal. Au niveau de l'entérocyte, on le retrouve au niveau de la membrane apicale (Figure 13). Le glucose obtenu par la digestion ainsi que le galactose passent par l'entérocyte en suivant deux étapes. Les hexoses s'accumulent dans un premier au niveau de la bordure en brosse et passent la membrane apicale de l'entérocyte par le système SGLT-1, en cotransport avec le sodium issu de la digestion ou des fluides digestifs. Puis les concentrations de glucose cytosolique augmentent, et le glucose passe dans la circulation par le GLUT2, présent à la membrane basolatérale. Le SGLT-1 est également retrouvé au niveau des tubules proximaux rénaux, de la trachée, des glandes parotides, des glandes sous-maxillaires, des testicules, de la prostate, du cerveau, des cellules  $\alpha$ -pancréatiques et dans le cœur. Les mutations du SGLT-1 entraînent des malabsorptions de glucose et galactose potentiellement fatales chez le nouveau-né. La symptomatologie diarrhéique s'améliore chez



ces patients avec le remplacement des sources glucidiques par du fructose. Ses capacités de transports sont inhibées par la phloridzine.

*a. Facteurs de régulation de l'expression intestinale*

Plusieurs études ont relayés l'importance de l'activation des récepteurs du goût sucré dans la modulation de l'expression de SGLT-1 (103,104). T1R2, T1R3, hétérodimère de deux sous-unités du groupe de récepteur au goût sucré T1R, et  $\alpha$ -gustducin sont des récepteurs couplés aux protéines G exprimés au niveau des cellules entéro-endocrines L de la bordure en brosse duodénale et jéjunale proximale. Ils sont sensibles tant aux hexoses qu'aux édulcorants, et sensibilisés par les afférences vagales. Leur activation entraîne une augmentation de l'expression gastro-intestinale du SGLT-1. Le glucose luminal régule donc sa propre absorption via l'activation des récepteurs du goût et l'augmentation de l'expression du SGLT-1.

Par ailleurs, il a été montré chez les patients obèses non diabétiques et chez l'animal une augmentation de l'expression de SGLT-1 au niveau duodéal et une accélération de l'absorption intestinale du glucose(105,106). Également, il a été montré que les souris génétiquement modifiée surexprimant le SGLT-1 développaient une obésité, indépendamment des taux de leptine (107).

En cas de diabète de type 2, il a été montré chez l'animal comme chez l'homme une augmentation de l'expression du SGLT-1 et du transport du glucose d'un facteur 3 à 4 comparativement aux sujets non diabétiques (108).

L'expression du gène suit un rythme nyctéméral, avec une expression préférentiellement diurne (109).

Enfin, d'autres déterminants alimentaires participent à la régulation de l'expression du gène, tels que la consommation de flocons d'avoine à haute concentration, parmi d'autres exemples. L'expression de SGLT-1 est diminuée in vitro via une augmentation de la viscosité du milieu impactant négativement la disponibilité du glucose (110).

*b. Rôle de gluco-senseur*

Le SGLT-1 est également exprimé dans les cellules intestinales neuroendocrines L et K, et stimule la sécrétion incrétinique (111–113). L'influx des ions sodium dépolarise la membrane plasmatique, permet l'ouverture des canaux calciques et l'exocytose des granules sécrétoires

contenant du GLP1. Röder *et al* (111) ont montré que chez les souris inactivées pour le SGLT-1, l'administration de glucose entraînait une élévation des taux sériques de GLP-1 dix fois moindre que chez les souris sauvages, et cinq fois moindre de GIP. L'observation d'élévation tardive des taux de GLP1 chez les souris inactivées pour le SGLT-1 dans l'étude de Powell *et al* (114) permet d'établir une autre hypothèse : l'altération initiale de l'absorption du glucose entraîne un apport supérieur de glucose au niveau de l'intestin distal, un processus de fermentation par le microbiote produisant des courtes chaînes d'acides gras, stimulant les cellules L par des voies de signalisations alternatives. Enfin le SGLT-1 stimule également la translocation de GLUT2 à la membrane apicale entérocytaire.

## 2. Transport actif sodium glucose cotransporteur-2 (SGLT-2)

### *a. Caractéristiques*

L'affinité pour la molécule glucose de ce transporteur est moins grande que le SGLT-1, mais sa capacité de transport lui est supérieure. Il est exprimé en majeure partie au niveau de la membrane apicale des tubes contournés proximaux rénaux. On le retrouve également au niveau du cerveau, du foie, de la thyroïde, du muscle, du cœur, et au niveau des cellules  $\alpha$ -pancréatiques. La majeure partie du glucose est réabsorbée au niveau rénal par le SGLT-2, et dans une moindre mesure au niveau du segment distal par le SGLT-1.

### *b. Inhibiteurs du SGLT-2*

En pratique clinique, des inhibiteurs du SGLT-2 ont été développés, les glifozines, permettant l'amélioration du contrôle glycémique des patients diabétiques par l'inhibition de la réabsorption rénale du glucose au niveau du tubule proximal. Outre son effet démontré sur l'amélioration du contrôle glycémique, les inhibiteurs du SGLT-2 ont fait la preuve de leur efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire. L'étude prospective, internationale, contrôlée contre placebo chez des patients diabétiques en prévention secondaire, EMPA-REG OUTCOMES, a montré une diminution significative du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, du nombre de décès d'origine cardio-vasculaire et de décès toutes causes chez les patients traités par Empaglifozine (115). Des résultats similaires ont été retrouvés pour les autres molécules, la Dapaglifozine et la Canaglifozine dans une récente méta-analyse (116). L'inhibition du SGLT-2 entraîne également par l'activation au niveau  $\alpha$ -pancréatique une hyperglucagonémie relative et un risque accru d'acidocétose chez le patient diabétique de type 2. La Canaglifozine possède des capacités d'inhibition du SGLT-1, en

surcroît du SGLT-2, expliquant une moindre élévation glycémique post-prandiale comparativement aux autres molécules (117).

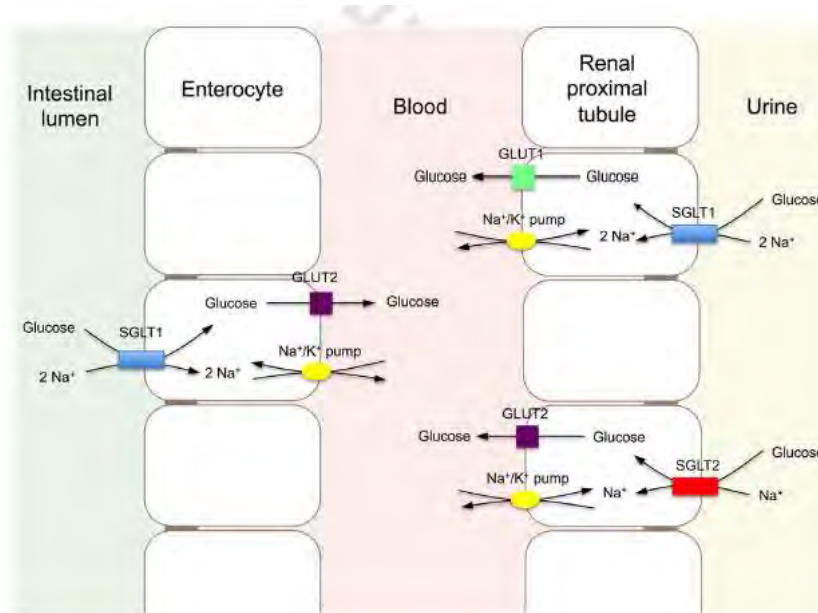


Figure 13 : Le transport du glucose actif et passif au niveau intestinal et tubulaire proximal rénal. Baud *et al* (100), 2016. SGLT-2 : transport actif sodium-glucose cotransporteur-2, GLUT2 : glucose transporteur 2

### 3. Transport actif sodium glucose cotransporteur-3 (SGLT-3)

Le rôle de ce transporteur est actuellement controversé (118). On le retrouve au niveau des cellules myentériques intestinales et neuronales sous muqueuses, hypothalamique, de la veine portale et du rein. Il interviendrait plutôt en tant que capteur du niveau de glycémie plutôt qu'en tant que transporteur, aurait également un impact sur la vidange gastrique, et la sécrétion de GLP1.

### 4. Transport passif du glucose : GLUT1

GLUT1 a été le premier à être identifié dans cette classe. Il est exprimé principalement au niveau cérébral et des érythrocytes. Il a également été identifié en moindre mesure au niveau du tissu adipeux, des muscles et du foie. Au niveau intestinal, il est exprimé pendant la période foetale puis disparaît petit à petit jusqu'à être quasiment indétectable à l'âge adulte.

*a. Facteurs de régulation de l'expression de GLUT1*

Il a été montré que les hypoglycémies aiguës et chroniques (induites par insuline ou par le jeûne) régulaient à la hausse l'expression des gènes de captation du glucose au niveau hypothalamique dont GLUT1, préservant ainsi les apports cérébraux en glucose (119) ; en contrepartie, cette augmentation pourrait participer à la surestimation des niveaux plasmatiques de glucose et causer potentiellement un défaut dans la sécrétion des hormones de contre régulation. L'expression de ce transporteur est également activée en réponse à l'hypoxie cellulaire (120) et son implication a été démontrée dans la prolifération des cellules néoplasiques (121).

## 5. Transport passif du glucose : GLUT2

GLUT2 est exprimé au niveau de la membrane basolatérale des entérocytes, notamment des cellules L entéroendocrines, des cellules bêta-pancréatiques, du foie et du rein. Au niveau basolatéral entérocytaire, GLUT2 permet le passage du glucose depuis l'entérocyte vers la circulation sanguine. Au niveau bêta-cellulaire, il jouerait un rôle dans la détection des taux de glycémie. Au niveau du foie, il est exprimé au niveau des membranes sinusoïdales des hépatocytes, participant au transport bidirectionnel du glucose. GLUT2 permet également le transport du fructose, et du galactose.

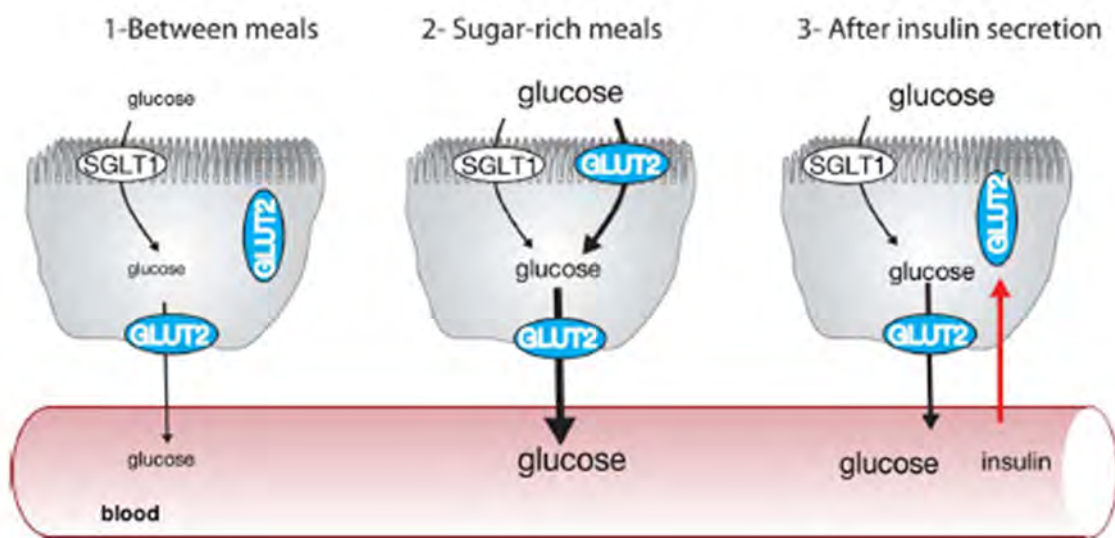
*a. Facteurs de régulation de l'expression intestinale*

L'absorption intestinale du glucose est en adaptation constante à l'environnement diététique, en particulier à l'importance des apports glucidiques. La régulation de l'expression du gène de GLUT2 est complexe, sous l'influence du régime pauvre ou riche en glucides, de la glycémie et de l'insulinémie (122,123). La sécrétion insulinaire entraîne l'internalisation du transporteur, permettant ainsi de limiter les excursions glycémiques.

*b. Capacité de translocation à la membrane apicale*

GLUT2 est classiquement décrit au niveau de la membrane basolatérale des entérocytes. Kellett *et al* en ont également montré la présence au niveau de la membrane apicale de la bordure en brosse, en phase post-prandiale (Figure 14). Le niveau d'absorption glucidique est dépendant de son recrutement rapide et transitoire. Cette translocation à la membrane apicale serait sous la dépendance de SGLT-1 qui agirait comme un gluco-senseur (124,125). En cas de régime pauvre en glucides, ou composé principalement de glucides complexes, GLUT2 est préférentiellement présent à la membrane basolatérale entérocytaire. En revanche,

Guyon *et al* montrent que l'ingestion d'un repas riche en sucres simples entraîne le recrutement massif de GLUT2 au niveau apical, et qu'après une diète de cinq jours riche en glucides, l'absorption de sucre simple est cinq fois supérieure qu'avant le régime chez les souris sauvages, alors qu'elle n'est que doublée que les souris inactivées pour le GLUT2 (126). D'autres facteurs, comme le stress, les corticoïdes, le GLP-2 ont été montré comme participant au recrutement de GLUT2 à la membrane apicale. En cas d'insulino-résistance in vivo et chez l'animal, GLUT2 est présent en permanence au niveau de la membrane apicale des entérocytes (123).



**Figure 14 :** Translocation régulée de GLUT2 à la membrane apicale, extraite de la revue de la littérature « GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing» de Leturque *et al* (122) parue en 2009 dans *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Si les concentrations de glucose intra-luminales sont basses, la captation de glucose est assurée par le SGLT-1, et le passage dans la circulation par GLUT2. Un stock de GLUT2 intra-vésiculaire est prêt à être transloqué à la membrane apicale lors d'un repas riche en glucides et permet une augmentation de l'absorption du glucose jusqu'à des niveaux 3 fois supérieurs. L'insuline est sécrétée en réponse à un repas glucidique. Elle permet d'internaliser GLUT2 et réduit la captation du glucose. Ainsi, en régulant la localisation de GLUT2 au niveau de l'entérocyte, les niveaux d'hyperglycémie post-prandiale sont contrôlés.

Lors de l'inactivation de GLUT2 chez des souris, le relais de l'absorption du glucose est pris par une voie différente impliquant une phosphorylation, puis un transfert du glucose-6-phosphate dans le réticulum endoplasmique et enfin une exocytose (127).

Une étude récente de Schmitt *et al* (128) a montré que l'inactivation de GLUT2 entraînait des modifications métaboliques proches de la restriction calorique, avec une amélioration de la gluco-tolérance, et une augmentation de la cétogenèse. Le statut inflammatoire des souris était amélioré, et la composition de leur microbiote modifiée.

Les données concernant la fonction apicale de transport du glucose du GLUT2 restent néanmoins débattues. Naftalin *et al* (129) suggèrent le rôle du contrôle osmotique joué par GLUT2 : en cas d'augmentation des concentrations luminales de glucose, les concentrations intra-cytosoliques augmentent et dépassent les concentration luminales, inversant le gradient de concentration. GLUT2 participerait alors au reflux intraluminal du glucose cytosolique.

#### *c. Impact de l'insulinorésistance*

En conditions expérimentales, l'induction d'une insulinopénie et d'un diabète par streptozotocine chez des rats entraîne l'augmentation de la présence de GLUT2 à la membrane apicale entérocytaire (130). L'insuline permet une internalisation de GLUT2 en intra-cellulaire. En cas d'insulinorésistance, le trafic membranaire de GLUT2 est altéré, amenant à une concentration apicale du transporteur anormalement haute en permanence, une absorption intestinale de glucose majorée, et à une hausse de la glycémie supérieure après charge orale en glucose (123).

### 6. Transport passif du glucose : GLUT3

GLUT3 a une grande affinité pour le glucose et est retrouvé dans les tissus présentant une dépense énergétique importante, comme le cerveau.

### 7. Transport passif du glucose GLUT4

GLUT4 est insulino-sensible, retrouvé au niveau du cœur, du muscle squelettique et du tissu adipeux, et responsable du contrôle de la glycémie post-prandiale. Il est également retrouvé au niveau cérébral. L'insuline stimule la translocation de vésicules contenant GLUT4 du niveau intra-cellulaire vers la membrane plasmique, permettant une augmentation du transport du glucose de dix à vingt fois. L'insuline, en régulant les translocations de GLUT2 et

GLUT4 dans des directions opposées permet de contrôler l'homéostasie glucidique et limiter les excursions glycémiques.

#### 8. Transport passif du fructose GLUT5

GLUT5 est présent à la membrane apicale entérocytaire et permet le transport passif du fructose. Lorsque les apports en fructose sont faibles, il en assure la totalité du transport. En revanche lorsque les apports sont élevés, la translocation apicale de GLUT2 est nécessaire pour son absorption. Par ailleurs, on le retrouve au niveau du cerveau, des testicules, du muscle squelettique, du tissu adipeux et des reins.

#### 9. Récepteur à l'insuline

Au niveau intestinal, le récepteur à l'insuline est retrouvé principalement au niveau proximal du grêle. Il n'a pas de rôle de facteur de croissance sur le tissu épithélial digestif, selon des données récentes (131). En revanche, son inactivation chez les souris entraîne une diminution de l'activité des transporteurs SGLT-1 et GLUT2, et améliore le profil glycémique sans modifications des index d'insulinosensibilités.

## V. Le transport du glucose après BPG

### 1. Sites d'absorptions du glucose

L'absorption intestinale du glucose par le SGLT-1 nécessite donc la présence de sodium. Le sodium endogène provient principalement de la sécrétion gastrique de bicarbonate et les liquides biliaires, les produits alimentaires contenant rarement plus de 1mg de sodium par gramme. Il existe un gradient antérograde de concentration intraluminaire en sodium, qui est préservé après la réalisation du BPG.

Après la réalisation d'un By Pass Gastrique, les aliments n'entrent en contact avec les sécrétions biliaires et gastriques qu'au niveau de l'anse commune ([Figure 15](#)). Une étude réalisée chez l'animal montre qu'après By Pass Gastrique, le glucose ingéré n'est absorbé qu'à ce niveau, où les aliments rencontrent la bile et les fluides gastro-intestinaux contenant du sodium (47). En effet, l'élévation de la glycémie n'est observée comme étant significative qu'après le passage dans l'anse commune, et ceci est également observé pour l'élévation des concentrations plasmatiques d'insuline et de GLP1. Par ailleurs, les concentrations maximales ont été observées au niveau distal de l'anse commune, où les concentrations en cellules L sont les plus importantes. L'adjonction de bile au niveau de l'anse alimentaire, ou de sodium alimentaire dans le régime des animaux permettait alors d'observer une hausse des niveaux de glycémies plus précoces à partir du passage dans l'anse alimentaire.

### 2. Expression et activité du SGLT-1

Le rythme nyctéméral du transport du glucose est retrouvé aboli chez des rats opérés de BPG étudiés à J7 et J14 post opératoire (48). L'étude de Stearns *et al* montre une diminution des capacités de transport du SGLT1 comparativement aux rats contrôles, par un mécanisme post transcriptionnel.

En revanche, plusieurs études ont retrouvé une augmentation de l'expression du transporteur actif après BPG :

-Comparativement à des rats contrôles opérés de chirurgie témoin, l'expression du gène de SGLT-1 était inchangée à 15 jours en post-opératoire dans l'étude de Cavin *et al* (49), mais



significativement augmentée à 40 jours post opératoire, et son activité était doublée au niveau de l'anse alimentaire.

-L'étude de Nguyen *et al* (132) retrouve également des niveaux de SGLT-1 et de GLUT2 significativement augmentés chez l'homme après BPG au niveau de l'anse alimentaire. Les pics plasmatiques de O-méthyl-D-glucopyranose (3-OMG), reflétant l'absorption du glucose intestinal, et de glucose étaient significativement corrélés à l'expression du SGLT1. Dans cette étude, l'utilisation d'une infusion de glucose à une vitesse physiologique de 4 kcal/min au niveau de l'intestin proximal permettait de s'affranchir du paramètre d'accélération de la vidange gastrique.

Dans l'étude de Baud *et al* (47), l'expression des ARN messagers des différents transporteurs du glucose, dont le SGLT-1, permet de montrer leur présence à des niveaux comparables entre l'anse alimentaire, l'anse digestive biliaire et l'anse commune en post opératoire.

### 3. Expression de GLUT1

Il a été observé dans plusieurs études (47,49) une augmentation de la présence de GLUT1 au niveau de la membrane basolatérale entérocytaire au niveau de l'anse alimentaire, et ainsi une augmentation de la captation de glucose circulant. Rappelons qu'en conditions physiologiques, ce transporteur n'est que très peu retrouvé au niveau épithélial digestif. Sa présence a été suggérée comme pouvant être un mécanisme compensatoire à l'absence de possibilité d'utilisation par la cellule du glucose luminal, et à l'augmentation de la dépense énergétique. Son expression n'a pas été retrouvée au niveau de l'anse bilio-pancréatique.

Il a en effet été mis en évidence un hypermétabolisme glucidique de l'anse alimentaire après BPG en conditions expérimentales chez des rats, et chez des patients, objectivé par la réalisation d'une TEP/TDM à la 18-Fluoro-desoxyglucose, fixant spécifiquement au niveau intestinal (49,133). Le contact avec des nutriments non digérés serait à l'origine de cette redirection de l'utilisation du glucose par les cellules épithéliales digestives pour satisfaire les besoins énergétiques augmentés. Après BPG, l'épithélium digestif devient, après le cerveau, le tissu le plus consommateur de glucose.

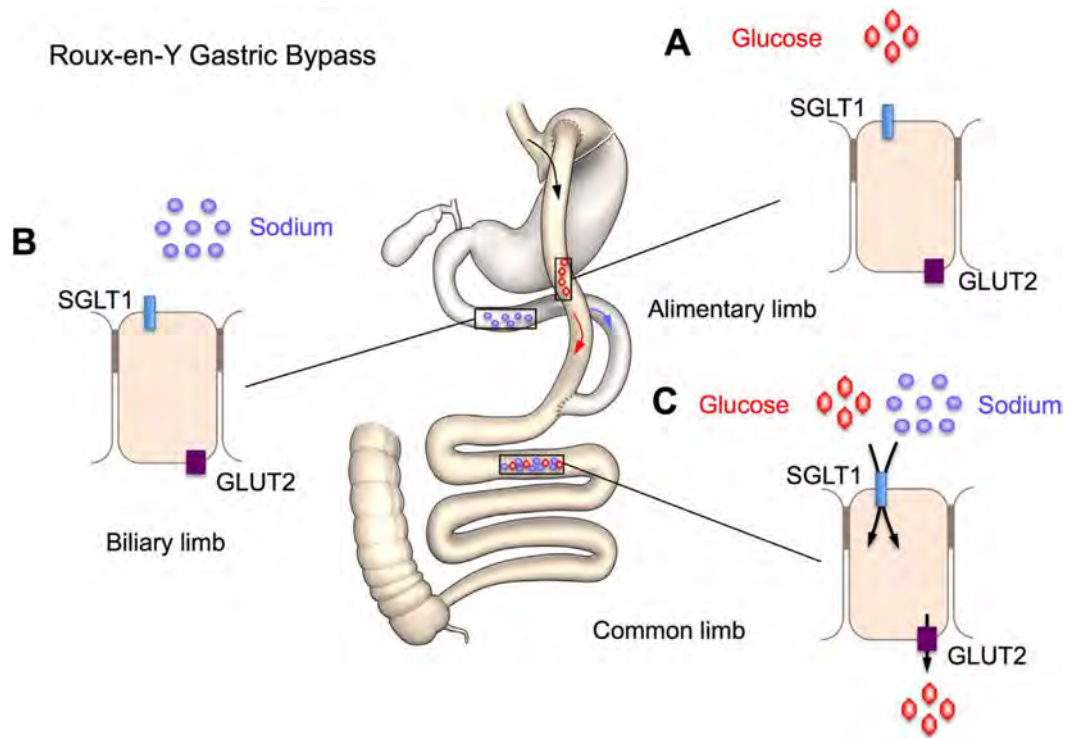


Figure 15 : Le transport du glucose après By Pass Gastrique. (A) SGLT-1 dans l'anse alimentaire, privée de liquide biliaire. (B) Le liquide biliaire et les autres fluides gastro-intestinaux apportent la quantité de sodium nécessaire au transport du glucose. (C) Le transport du glucose assuré par le SGLT-1 n'est assuré que dans l'anse commune. Adapté de Baud *et al* (47). SGLT-1 = sodium-glucosecotransporter1 ; GLUT2 = glucose transporter2.

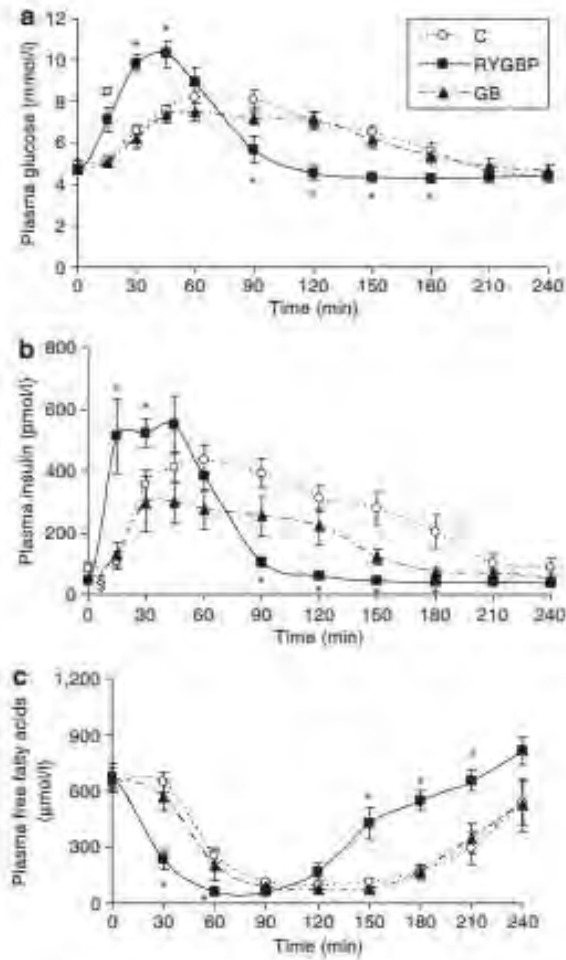
## VI. Modifications du profil glycémique après BPG et accélération de la vitesse d'absorption du glucose

Chez certains patients sans antécédents connus d'anomalie de régulation du glucose, il est remarqué des modifications du profil glycémique, avec des élévations glycémiques très précoces en post prandial (134) et un retour accéléré en normo-glycémie. Une hypoglycémie tardive peut ensuite être parfois observée. Après By Pass Gastrique, de nombreuses études de données expérimentales et en conditions de vie réelle ont remarqué ce phénomène.

### 1. En conditions expérimentales

Les études sont menées le plus souvent avec la réalisation d'hyperglycémies provoquées par charge orale liquides, ou l'administration de repas tests de consistance mixées.

Rodieux *et al* (134) a comparé des patients opérés de BPG, d'anneau gastrique et des sujets contrôles après stabilisation de la perte pondérale. L'étude montre un pic de glycémie post prandial plus rapide ( $p < 0,01$ ) et exagéré ( $p = 0,0001$ ) après BPG qu'anneau gastrique ou les sujets contrôles (Figure 16). Également, l'apparition du glucose exogène, après charge orale en glucose, mesurée par la détection de  $^{13}\text{C}$  au niveau systémique, est plus rapide après 9 à 48 mois de réalisation d'un BPG chez des patients non diabétiques, que chez les sujets contrôles et opérés d'un anneau gastrique (Figure 17). En revanche, la proportion de glucose exogène systémique dans les quatre heures suivant l'ingestion était similaire, suggérant que les capacités d'absorption totale du glucose étaient inchangées entre les différents groupes. Le retour à l'euglycémie est également plus rapide dans le groupe GBP.



**Figure 16 :** Extraite de Rodieux *et al* (134) parue dans Obesity en 2008: Evolution des concentrations plasmatiques dans le temps du glucose plasmatique (a), de l'insuline plasmatique (b) et des acides gras libres (c), après charge orale en glucose. \* p < 0,05, BPG versus anneau gastrique versus contrôles. Cercles vides : Contrôles, carrés pleins : BPG, triangles pleins : Anneau gastrique.

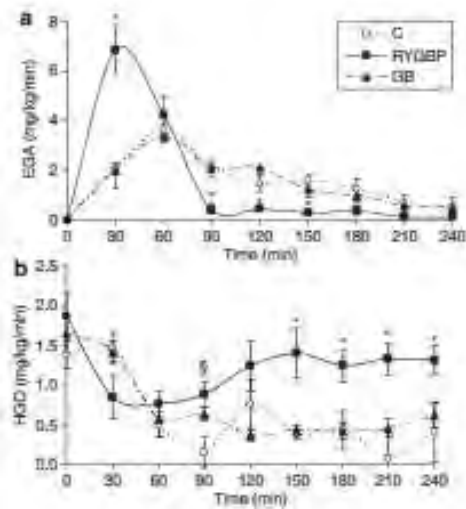


Figure 17 : Extraite de Rodieux *et al* (134) parue dans Obesity en 2008 : Evolution de l'apparition du glucose exogène dans la circulation systémique (a), de la production hépatique de glucose (b) après charge orale en glucose. Cercles vides : Contrôles, carrés pleins : BPG, triangles pleins : Anneau gastrique.

Bradley *et al* (135) retrouve également une augmentation de la glycémie post-prandiale après ingestion d'un repas test plus importante après BPG qu'après une technique restrictive telle que l'anneau gastrique, mise en évidence par le calcul du taux d'apparition du glucose <sup>13</sup>C ingéré dans la circulation systémique (Figure 18). L'étude a comparé des patients ayant été opéré d'un BPG ou de la mise en place d'un anneau, en préopératoire, et à un niveau de perte pondérale de 20%. De manière générale, la majorité du glucose ingéré du repas test apparait dans la circulation dans les 120 minutes après le début du repas. Avant BPG, 70 ± 19% du glucose ingéré atteint la circulation systémique dans les 120 minutes, contre 92% ± 2% après la chirurgie (p=0,01). Avant la chirurgie, l'ingestion du repas entraine une suppression de la production endogène de glucose quasi-complète. Après BPG, la production endogène de glucose est d'autant plus freinée, et de manière encore plus rapide.

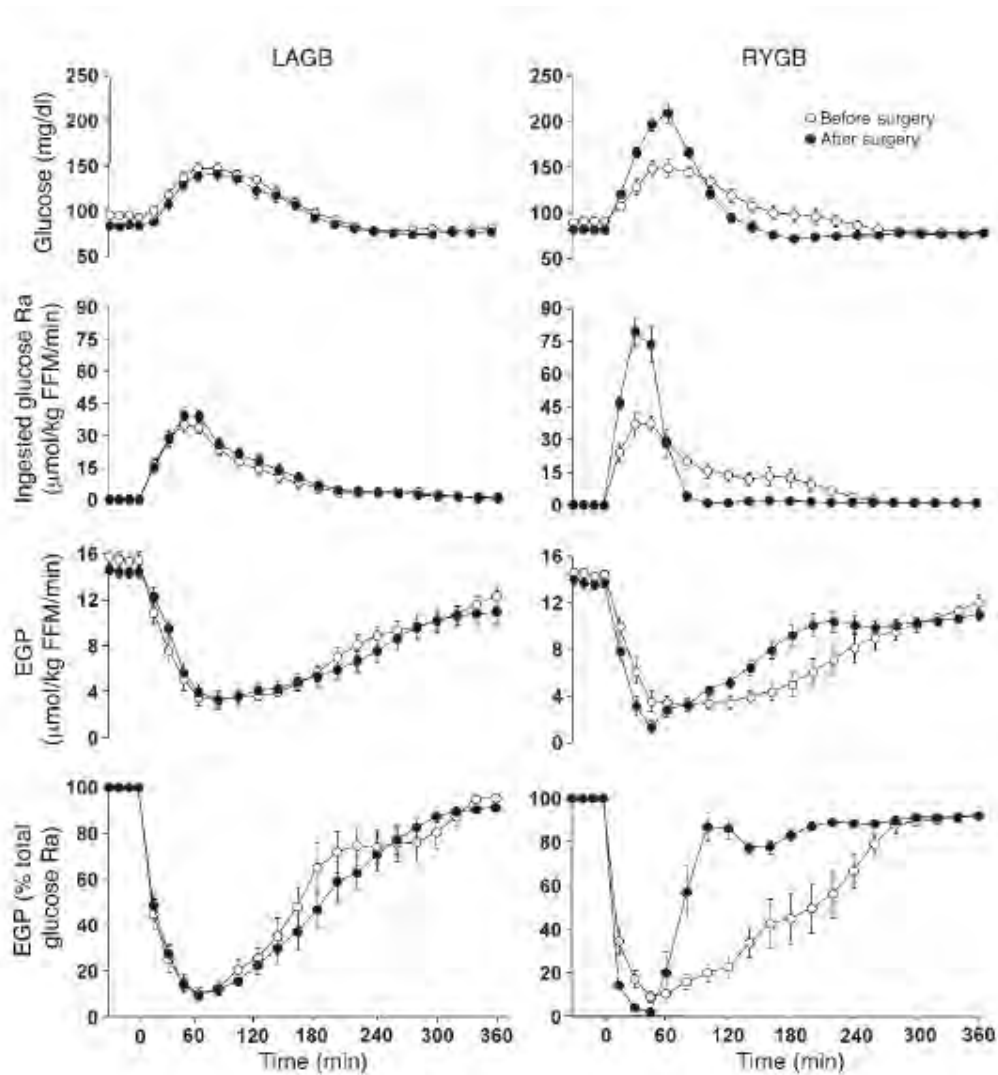


Figure 18 : Extraite de Bradley *et al* (135) : Concentrations en glucose plasmatique, taux de glucose ingéré dans la circulation systémique, taux de Production Endogène de Glucose, et Production Endogène de Glucose en tant que pourcentage du taux de glucose total dans la circulation systémique après l'ingestion d'un repas test consommé sur une période de temps de 30 minutes, avant et après 20% de perte de poids induite par anneau gastrique et BPG. Les changements montrés dans les paramètres induits par les pertes de poids étaient significativement différents entre l'anneau gastrique et le BPG. Valeurs exprimées en moyennes  $\pm$  écart type.

## 2. Etude en condition de vie réelle par CGM

Hanaire *et al* (136) ont étudiés en conditions de vie réelle par mesure continue du glucose les niveaux de glucose interstitiels chez des patients opérés de BPG. La variabilité du glucose interstitiel des patients opérés était importante, semblable aux patients diabétiques. Il était

remarqué un pic post prandial significativement plus précoce (42,8 +/-6,0 min) chez les patients opérés comparativement aux patients diabétiques (82,2 +/- 11,1 min,  $p = 0,0002$ ), et la vitesse d'élévation de la glycémie était significativement supérieure chez les patients opérés : 2,4 +/- 1,6 contre 1,2 +/- 0,3 mg/ml/min. La moitié des patients opérés atteignait des concentrations post-prandiales de glucose supérieures à 2g/l.

### 3. Etudes de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité des sujets :

Camastra et al (137), en 2013 : L'étude avait pour objet de comparer les paramètres métaboliques des patients diabétiques et non diabétiques avant, et un an après chirurgie de type BPG, après ingestion d'un repas test de 500 kCal avec du glucose marqué. Un des principaux résultats dégagés par cette étude était la persistance d'une production endogène hépatique de glucose en post opératoire secondaire à une hyperglucagonémie relative, non attendue en période post prandiale physiologique.

-En préopératoire, les patients obèses non diabétiques présentaient une insulino-résistance et un hyperinsulinisme et la sensibilité au glucose des cellules bêta était préservée. Chez les patients diabétiques, l'insulino-résistance était plus importante et la sensibilité au glucose des cellules bêta était largement plus altérée, menant à l'hyperglycémie. Plus le degré d'obésité était important, moins la production endogène de glucose en post prandial était diminuée malgré l'hyperinsulinémie, traduisant l'insulino-résistance hépatique.

Chez les patients diabétiques, il était remarqué une moindre élévation du ratio Insuline/Glucagon en post prandial, expliquant également que la production endogène de glucose soit élevée.

-Un an après le BPG, il était remarqué chez les patients opérés des glycémies significativement plus élevées à 2 heures en post prandial comparativement aux patients non opérés. La sensibilité des cellules bêta au glucose doublait chez les patients diabétiques opérés, tout en restant inférieure aux patients non diabétiques appariés sur l'IMC.

Concernant la sécrétion de glucagon en post opératoire, elle était augmentée chez tous les patients dans la période post absorptive et le ratio Insuline/Glucagon chutait rapidement à des niveaux inférieurs aux niveaux préopératoires, menant à un climat global d'hyperglucagonémie relative et à une production endogène post prandiale de glucose augmentée. Les mécanismes physiopathologiques évoqués étaient entre autres la stimulation

neuronale post prandiale augmentée, la stimulation exagérée de sécrétion de glucagon par le GIP, ou le GLP2, et la co-sécrétion de glucagon et GLP1 par les cellules intestinales.

Vaurs et al (138), en 2016: Pour comparer la fonction beta-cellulaire pancréatique des sujets présentant un pic (PEAK) et ceux n'en présentant pas (NOPEAK) après BPG, les patients ont été classés en 2 groupes et l'insulinosécrétion, la clairance insulinaire, l'insulinosensibilité et la sensibilité des cellules bêta ont été calculées après une HGPO de 75g de glucose. Le score de SIGSTAD, questionnaire clinique de diagnostic du dumping syndrome a été calculé pour tous les patients. Les patients du groupe PEAK avaient un score de SIGSTAD supérieur aux patients du groupe NO PEAK. Les patients des deux groupes étaient comparables sur la perte de poids, l'IMC, et les paramètres métaboliques à jeun. La sensibilité au glucose de la cellule beta des patients présentant des hyperglycémies post prandiales était significativement diminuée, tandis qu'en valeurs absolues leur insulinosécrétion et la clairance de l'insuline étaient augmentées. Toutefois, rapportée aux niveaux glycémiques, l'insulinosécrétion était significativement inférieure chez ces patients. Ainsi ces paramètres diminués menaient à des Index de Disposition altérés.

L'impact de ces pics hyperglycémiques à long terme n'est pas connu. Ces profils glycémiques sont retrouvés de manière paradoxale, lorsque l'on sait qu'un grand nombre de diabète s'améliorent voire disparaissent après BPG. Ils ne semblent pas en lien avec le statut diabétique ou non diabétique pré-chirurgical.

#### 4. Influence de la composition du repas

Tramunt et al (139), en 2015 a étudié l'influence de la composition du repas sur l'apparition des pics hyperglycémiques post prandiaux. L'étude de profils glycémiques obtenus par CGM chez 56 patients après BPG permettait de distinguer deux groupes de patients, ceux présentant des pics supérieurs à 140 mg/dl (PEAK) et ceux dont l'élévation post prandiale ne dépassait pas ce seuil (NO PEAK). La comparaison des caractéristiques des patients permettait de retenir l'âge comme facteur favorisant une élévation supérieure à 140 mg/dl. En revanche, la composition des repas ne différait pas entre les 2 groupes. Au sein du groupe PEAK, le contenu en glucides et l'index glycémique étaient responsables pour 50% et 26 % respectivement de l'augmentation du taux de glucose interstitiel.



## 5. Diminution ou augmentation des quantités totales absorbées de glucose

Dans la littérature, les données sont contradictoires concernant l'absorption du glucose après chirurgie bariatrique.

Après By Pass jéjuno-iléal, intervention pratiquée dans les années 1970, certains auteurs avaient rapporté une augmentation de l'absorption du glucose, mise directement en lien avec l'hyperplasie intestinale, objectivée sur les biopsies pratiquées six mois après la chirurgie (98). L'étude de Nguyen *et al* (132) retrouve une absorption du glucose augmentée chez les patients opérés, et ce indépendamment de l'augmentation de la vitesse de vidange gastrique.

Dans l'étude de Stearns *et al* (48) de manière inattendue, l'augmentation de taille des microvillosités n'était pas associée à une augmentation de l'absorption du glucose, mais à une diminution de 68%.

Pour appuyer l'hypothèse chez l'homme d'une absorption totale de glucose diminuée après By Pass Gastrique secondairement à une diminution de surface de contact tissulaire intestinal avec les liquides gastriques et biliaires, Baud *et al* ont alors conduit d'autres explorations. L'aire sous la courbe du D-xylose reflétant l'absorption digestive est significativement diminuée (Figure 19).

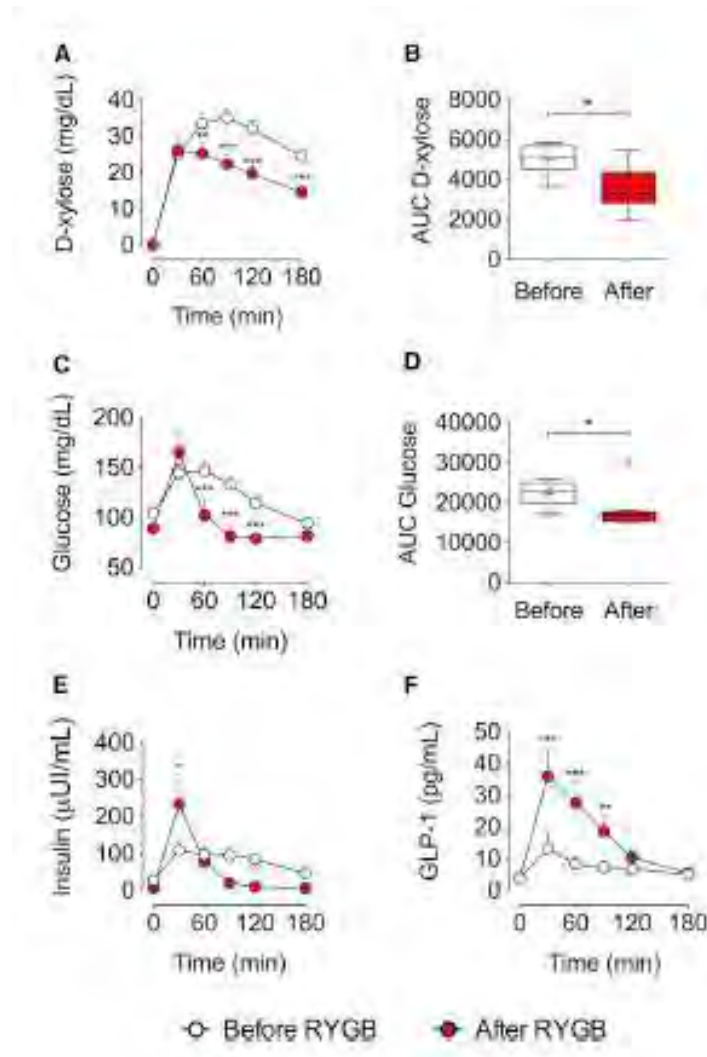


Figure 19 : D'après Baud *et al* (47) paru en 2016 dans Cell Metabolism : Modification de l'absorption du Glucose et du D-Xylose intestinal après By Pass Gastrique chez l'homme.

(A) Concentrations plasmatiques de D-Xylose après ingestion d'un repas test avant (cercles vides) et après (cercles pleins) By Pass Gastrique (n = 9, appariés). Test d'ANOVA et Bonferroni post hoc, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001. Les valeurs sont des moyennes  $\pm$  écart type.

(B) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de D-Xylose après ingestion d'un repas test avant (cercles vides) et après (cercles pleins) By Pass Gastrique (n = 9, appariés). T test ; \*p < 0,05.

(C) Concentrations plasmatiques de Glucose après ingestion d'un repas test avant (cercles vides) et après (cercles pleins) By Pass Gastrique. Test d'ANOVA et Bonferroni post hoc, \*\*\*p < 0,001. Les valeurs sont des moyennes  $\pm$  écart type.

(D) Box plot montrant l'aire sous la courbe des concentrations de Glucose après ingestion d'un repas test avant (cercles vides) et après (cercles pleins) By Pass Gastrique (n = 9, appariés). T test ; \*p<0,05.

(E et F) Insulinémie (E) et concentrations plasmatiques de GLP1 (F) après ingestion d'un repas test avant (cercles vides) et après (cercles pleins) By Pass Gastrique (n = 9, appariés). Test d'ANOVA et Bonferroni post hoc, \*p< 0,05, \*\*p <0,01, \*\*\*p<0,001. Les valeurs sont des moyennes ± écart type.

L'augmentation de la teneur calorique fécale chez des rats opérés de BPG est en faveur de l'hypothèse d'une diminution de l'absorption totale du glucose (133).

## VII. Le transport du glucose et les modifications du profil glycémique après Sleeve Gastrectomie

Contrairement aux résultats observés après BPG, l'étude de Cavin *et al* (49) retrouve après SG une absence de différence statistiquement significative de l'expression des transporteurs du glucose (SGLT1, GLUT1, GLUT2, GLUT3 et GLUT5) à J14 et J40 après la chirurgie. L'absorption du glucose est plutôt retardée : le temps de transit mesuré par l'isotope  $^{14}\text{C}$  depuis la muqueuse digestive vers la séreuse est retrouvé significativement augmenté. Également, le temps de transit de l'isotope depuis la séreuse vers la muqueuse est retrouvé légèrement augmenté, signifiant un possible reflux luminal du glucose.

Il n'a par ailleurs pas été montré de séquestration de glucose au niveau épithélial digestif, et l'hypothèse avancée selon laquelle la consommation intestinale du glucose participerait à l'amélioration de la gluco-tolérance en post-opératoire n'est pas valable pour la SG (52).

Moins de données sont disponibles concernant les profils glycémiques obtenus par mesures continues du glucose après SG. Concernant la vitesse d'absorption du glucose, le profil glycémique n'est habituellement pas superposable à celui observé après GBP : on n'observe en pratique clinique que peu d'excursions glycémiques post prandiales précoces retrouvées après BPG (Figure 20).

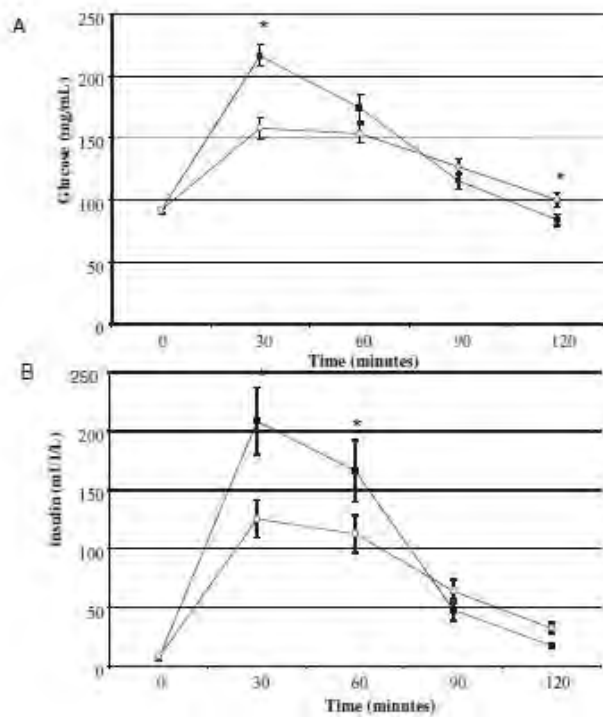


Figure 20 : Extraite de l'étude de Jimenez *et al* (140) : Les profils glycémiques chez les patients en rémission d'un diabète de type 2 ne sont pas les mêmes après BPG et SG.

Evolution de la glycémie (A) et de l'insulinémie (B) après ingestion d'un repas test chez des patients en rémissions de leur diabète de type 2 après By Pass Gastrique ou Sleeve Gastrectomie. Résultats exprimés en moyenne. Cercles pleins : Groupe BPG. Cercles blancs : Groupe SG. \*P<0.05 entre les groupes.

L'étude de Papamargaritis (141) a étudié la prévalence du dumping syndrome après charge orale en glucose (HGPO) chez des patients opérés de SG (Figure 21). On constate que la glycémie post HGPO à 6 semaines et 6 mois post opératoire est semblable, voir plus basse, que les niveaux observés en préopératoire.

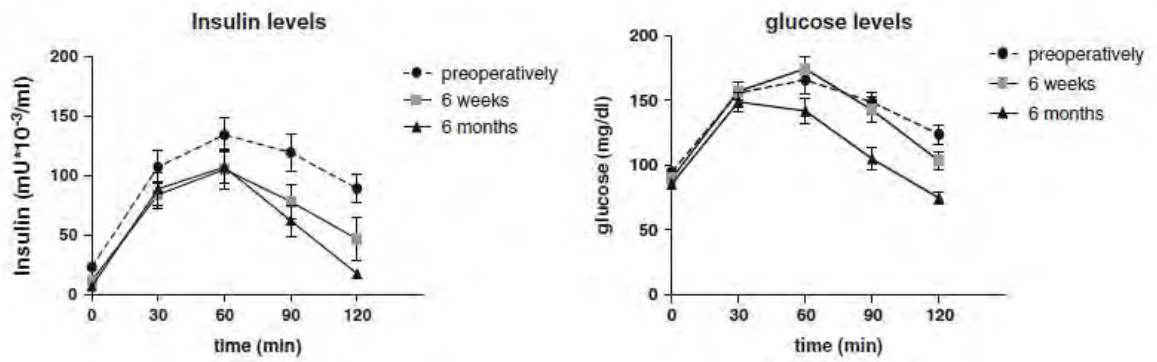


Figure 21 : Evolution des niveaux d'insulinémie et de glycémie après HGPO en préopératoire, à 6 semaines post opératoire et à 6 mois post opératoires d'une Sleeve Gastrectomie.

En revanche, l'étude de Peterli *et al* (142) retrouvait après SG des niveaux d'insulinémies augmentés à 1 semaine et 3 mois post opératoires, à 30 minutes après ingestion d'un repas test, sans que les patients opérés n'aient expérimenté d'hypoglycémie ou de dumping syndrome.

## VIII. Les complications fonctionnelles après chirurgie bariatrique : la traduction clinique

### 1. Dumping syndrome précoce

Les pics hyperglycémiques observés en post opératoire peuvent s'intégrer dans une entité nommée dumping syndrome précoce, représentant un cortège de signes fonctionnels, souvent vécu comme un grand malaise, et dont la physiopathologie est complexe. L'apparition d'un dumping syndrome après la chirurgie bariatrique peut impacter très négativement le vécu des patients et altérer leur qualité de vie.

#### *a. Prévalence*

Le dumping syndrome est une complication fréquente après une chirurgie bariatrique, et également après chirurgie œsophagienne ou gastrique (143,144). Les symptômes peuvent être sévères, et persister de nombreuses années après la chirurgie. Il est toutefois difficile d'en évaluer précisément la prévalence, du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées, et des techniques chirurgicales utilisées.

La récente revue de la littérature de Van Beck *et al* (143) permet d'estimer la prévalence du dumping syndrome à 40 % chez les patient ayant été opérés d'un BPG ou d'une sleeve gastrectomie.

Chez les patients opérés d'un BPG, les études prospectives les plus récentes retrouvent des chiffres de prévalence inférieurs, avec une tendance à la diminution au cours du suivi : Nielsen *et al* rapportent une prévalence de 12,6% dans une cohorte de patients opérés entre 2006 et 2011 (145), et l'équipe de Kalarchian l'estime à 9,9% à un an et 6,3% à 3 ans en post-opératoire (146). Également, il a été retrouvé une prévalence supérieure du dumping syndrome chez les patients dont l'anastomose chirurgicale gastro-jéjunale était confectionnée plus large, de 30 mm de diamètre à l'aide d'agrafes, comparativement aux patients donc l'anastomose était suturée à la main et mesurant 15 mm de diamètre (18,7 % contre 0% à 6 mois post opératoire) (147).

Concernant les chirurgies de type SG, les prévalences calculées sont hétérogènes selon les équipes. L'étude de Papamargaritis (141) montre qu'à un an en post-opératoire, 25% des

patients ont un score de Sigstad significatif, malgré une absence de pic de glycémie après l'HGPO. Ramadan *et al* (147) ne l'estiment qu'à 1,2% à 6 mois post-opératoire.

### *b. Physiopathologie*

Le malaise survient dans la première heure après le repas et apparaît préférentiellement la première année en post-opératoire. L'accélération de la vidange gastrique et l'hyperosmolarité de la nourriture ingérée entraîne des mouvements liquidiens rapides depuis le compartiment plasmatique vers la lumière intestinale, entraînant une hypotension artérielle et une activation du système nerveux sympathique. Ceci peut s'accompagner par ailleurs de symptômes digestifs de type douleur abdominale, éructations, borborygmes, nausées, diarrhées, et des symptômes vaso-moteurs tels que la fatigue, la nécessité de s'allonger après les repas, la survenue d'un flush, de palpitations, de tachycardie, de sueurs, hypotension, et dans de rares cas, d'une syncope. La symptomatologie est médiée également par le relargage hormonal d'origine gastro-intestinal, incluant des agents vaso-actifs, (neurotensine, VIP), incrétiniques (GIP et GLP1), et impliqués dans le métabolisme glucidique (insuline et glucagon) (148,149). Une vasodilatation splanchnique médiée par la neurotensine et le VIP participent à l'hypotension et l'hémoconcentration systémique.

## 2. Dumping syndrome tardif

### *a. Définition*

Le dumping syndrome tardif correspond à une hypoglycémie, répondant à la définition de l'American Diabetes Association (ADA) comme étant une concentration anormalement basse de glucose exposant le sujet à un risque potentiel. La triade de Whipple est nécessaire au diagnostic selon l'Endocrine Society, et permet de définir quant à elle une hypoglycémie comme étant la survenue de symptômes évocateurs, concomitante à une glycémie mesurée basse, et une régression des signes après resucrage. Chez les sujets diabétiques, le seuil retenu par l'ADA est une glycémie < 3,9 mmol/l avec ou sans symptômes.

Il n'y a pour l'heure pas de véritable consensus sur le chiffre glycémique définissant le dumping syndrome tardif après chirurgie bariatrique. Dans la littérature, le seuil glycémique est placé selon les études à 0,50 g/l (<2.8 mmol/l), 0,54 g/l (< 3 mmol/l) ou 0,60 g/l (< 3,3 mmol/l). Chez les sujets sains, les hormones de contre-régulation (glucagon, hormone de croissance, cortisol,



adrénaline et noradrénaline) sont sécrétées lorsque la glycémie atteint 3,6 à 3,8 mmol/l, soit 0,65-0,68 g/l ; les symptômes adrénergiques apparaissent à 3,2 mmol/l (0,58 g/l) tandis que les signes neuroglucopéniques et la détérioration des fonctions cognitives apparaissent à 2,8 mmol/l (0,51 g/l). Après un test de provocation oral type HGPO ou repas test, le seuil de 3,3 mmol/l (0,60 g/l) est retenu par plusieurs auteurs comme étant suffisamment sensible (150,151).

Le dumping tardif survient une à trois heures après un repas et est, entre autre, la résultante d'une réponse hyperinsulinique médiée par les incrétines, après ingestion glucidique (152). Il existe en effet un certain degré de sécrétion inappropriée d'insuline. Celle-ci survient préférentiellement plus tardivement que le dumping précoce, à plus de 6 mois en post-opératoire. Une récente revue de la littérature parue dans le JCEM en août 2018 propose d'affiner les critères diagnostiques de l'hypoglycémie survenant après une intervention de GBP (153). La présence de signes neuroglucopéniques est considérée indispensable pour différencier les manifestations en lien avec le dumping syndrome précoce. Une hypoglycémie survenant à jeun, à l'exercice ou en période nocturne doit faire rechercher d'autres étiologies.

#### *b. Prévalence*

##### *i. Hypoglycémies sévères*

La prévalence des hypoglycémies sévère varie en fonction du type d'étude. La prévalence retrouvée au sein de la cohorte suédoise de la SOS Study était de l'ordre de 0,2%. Toutefois, le recueil avait été mené au cours de l'hospitalisation des patients, pouvant potentiellement conduire à une sous-estimation. Elle est calculée de 0,2 à 0,36% selon des données issues de cohorte ou de registre (154,155), et jusqu'à 11,5% par auto-questionnaire dans l'étude de Lee *et al* (156).

##### *ii. Hypoglycémies non sévères*

Concernant les hypoglycémies non sévères, l'utilisation des dispositifs de mesure continue du glucose permet de constater que leur prévalence après BPG est supérieure à celle suspectée a priori :

En condition de vie réelle, Hanaire *et al* (157) ont étudié en 2009 pour la première fois les variations glycémiques par mesure continue du glucose (CGM) chez un patient opéré d'un BPG. Durant l'épreuve de jeune de 72h, aucune hypoglycémie n'était constatée. En revanche au retour à domicile, le patient expérimenta 8 épisodes d'hypoglycémies post prandiales, à la

suite d'excursions glycémiques en lien avec l'ingestion de glucides à index glycémique élevé. Une plus large étude en 2011 (136) a étudié les données de CGM de 10 patients opérés de BGP rapportant des manifestations évocatrices d'hypoglycémies, comparativement à des patients diabétiques non opérés et à des sujets contrôles sains. Les hypoglycémies authentifiées par le CGM ne concernaient en fait que 5 des 10 patients opérés symptomatiques : chez les autres patients, les symptômes ressentis étaient mis en lien avec la rapidité de diminution du glucose interstitiel qui faisait suite à un important pic hyperglycémique post-prandial.

-Halperin *et al* en 2011 (158) suggèrent que 33 à 50% des patients présentent des hypoglycémies asymptomatiques,

-Kefurt *et al* en 2015 (159), retrouvent une meilleure sensibilité des dispositifs de mesure continue du glucose en terme de détection d'évènement hypoglycémiques (retenus comme étant des valeurs < à 0,55g/l) comparativement aux repas test : l'évènement était présent chez 75% des patients porteurs de CGM contre 29% des patients après repas test. Des hypoglycémies nocturnes étaient détectées chez 38 % des patients.

-Abrahamsson *et al* en 2015 (160), ont retrouvé des patients opéré de BPG passant 2,9% de leur temps en hypoglycémie (définie comme <0,60 g/l). Soixante-dix pourcents des hypoglycémies survenaient en période post prandiale, et un cinquième des patients seulement étaient symptomatiques.

La prévalence des hypoglycémies est 5 à 10 fois supérieure après le By Pass Gastrique qu'après la Sleeve Gastrectomie (161). Toutefois, L'étude de Papamargaritis (141) montrait qu'après SG 33% des patients expérimentent une hypoglycémie après HGPO à 6 mois après la chirurgie.

### *c. Analyse des profils glycémiques et de sécrétions insuliniques*

L'étude de Vauris (162) en 2016 a analysé deux groupes de patients : ceux présentant des hypoglycémies avérées < 0,50 g/l (HYPO) et ceux n'en présentant pas (NON HYPO). Des HGPO à 75g de glucose ont permis d'évaluer l'insulinosensibilité des patients et leur fonction bêta-cellulaire. Ils étaient également équipés d'un dispositif de CGM.

Les patients du groupe HYPO étaient plus jeunes, avaient eu une perte de poids supérieure aux autres patients après la chirurgie, étaient moins fréquemment diabétiques en pré-chirurgical.

La sécrétion insulinique précoce des patients du groupe HYPO était supérieure au groupe NON HYPO. Dans l'étude, la sécrétion de GLP1 n'était pas différente entre les 2 groupes, mais peu de patients avaient bénéficié de ce prélèvement. D'autres études sont venues appuyer par la suite la relation entre une élévation massive de GLP1 et la survenue d'hypoglycémie avec signes neuroglucopéniques (163,164).

Il existait donc un certain degré de sécrétion inappropriée d'insuline après l'HGPO car les concentrations plasmatiques d'insuline étaient significativement supérieures précocement, ainsi que l'index d'insulinosécrétion, index robuste calculé à partir du profil du C-peptide. Ce profil de réponse insulinosécrétoire a été confirmé dans d'autres études (163,165). Il est important de noter que l'élévation supérieure significative des concentrations d'insuline dans le groupe HYPO était survenue alors que les glycémies étaient comparables dans les deux groupes.

La tendance retenue était alors en faveur d'une sensibilité bêta-cellulaire augmentée au glucose.

Le fait d'être diabétique en pré-chirurgical était à la limite de la significativité en termes de facteur protecteur de survenue d'hypoglycémies. Une des hypothèses évoquées est que le fait de n'avoir pas développé de diabète en pré-chirurgical malgré l'insulinorésistance traduit une fonction beta cellulaire puissante et prédisposerait ces patients à une réponse insulinique inappropriée après l'HGPO. Une fonction bêta cellulaire puissante en préopératoire est un facteur prédictif indépendant d'hypoglycémie en post opératoire ( $p=0,04$ ) selon l'étude récente de Raverdy *et al* (166).

L'autre hypothèse retenue est celle de la perte de poids supérieure dans le groupe HYPO, pouvant traduire une restriction calorique et une diminution de disponibilité de substrats pour la néoglucogénèse. Ceci a été confirmé dans l'étude de Raverdy *et al* (166). Il pourrait également y avoir un défaut dans la sécrétion d'hormones contre régulatrices, catécholamines et glucagon, ce qui a été retrouvé dans d'autres études (167,168).

Il a également été remarqué une clairance hépatique de l'insuline diminuée chez les patients présentant des hypoglycémies (165).

Une étude récente montre que ces profils glycémiques, insuliniques et incrétiniques sont directement induit par le montage chirurgical car ils sont réversibles : l'alimentation sur sonde de gastrostomie au niveau de l'estomac exclu et le démontage du By Pass permettait dans les 2 cas une franche diminution des taux de glycémies, d'insulinémie et de GLP1 (169). Ceci va à l'encontre d'hypothèses avancées d'augmentation de masse cellulaire bêta pancréatique, et renforce plutôt l'idée d'une stimulation exagérée des cellules bêta par les incrétines.

#### *d. Modalités diagnostiques du dumping syndrome*

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation officielle pour l'établissement du diagnostic. Plusieurs outils sont cependant à notre disposition pour rassembler un faisceau d'arguments convaincant. Un interrogatoire précis est indispensable.

##### *i. Questionnaires*

Le score de SIGSTAD (Figure 22), permet grâce à une codification des différents items d'en évaluer la probabilité. Ce score a été initialement développé à l'époque des chirurgies gastriques dans le traitement des ulcères. Un score de plus de 7 suggère la présence d'un dumping, tandis qu'un score inférieur à 4 doit faire rechercher une autre étiologie. Le questionnaire d'Arts permet de distinguer les dumpings précoces (dans l'heure après l'ingestion) et tardifs (plus d'une heure après l'ingestion). Les patients sont amenés à grader la sévérité de chaque item de 0, absent, à 3 sévère, retentissant sur les activités quotidiennes.

Choc	+5
Malaise, syncope, perte de connaissance	+4
Envie de se coucher ou de s'asseoir	+4
Dyspnée	+3
Faiblesse, épuisement	+3
Engourdissement, somnolence, apathie	+3
Palpitations	+3
Agitation	+2
Vertiges	+2
Céphalées	+1
Sudation, peau moite, pâleur	+1
Nausées	+1
Sensation de plénitude abdominale, météorisme	+1
Borborygmes	+1
Eructation	-1
Vomissements	-4
<b>Score total</b>	

Le questionnaire de Sigstad peut aider dans l'identification et le diagnostic des hypoglycémies postopératoires: un score >7 est très suggestif de dumping, alors qu'un score <4 suggère un autre diagnostic.

Figure 22 : Score de SIGSTAD

ii. Mesure de la glycémie capillaire

La pratique n'est pas recommandée, compte tenu de la variabilité inhérente à la technique de mesure.

iii. Test de provocation oral

Afin d'obtenir une évaluation objective de la présence ou non du syndrome, la réalisation d'une HGPO avec 75 g de glucose à jeun est un des outils diagnostiques possibles (170). La glycémie et l'insulinémie sont prélevés toutes les trente minutes pendant trois heures. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et l'hématocrite sont également mesurées. L'hypoglycémie est définie comme étant inférieure à 0.60 g/l. Le test est considéré comme étant positif lorsqu'une hypoglycémie tardive survient, après 60 minutes, lorsque la fréquence cardiaque s'élève de plus de 10 battements par minutes ou que l'hématocrite s'élève de plus de 3 % par rapport à la valeur de base, précocement à 30 minutes après le début du test. Parmi ces paramètres, la spécificité de l'élévation de la fréquence cardiaque a été évaluée à 94%, pour une sensibilité de 100 % (171).

Il est également possible d'effectuer des prélèvements similaires après ingestion de repas test.

#### iv. Mesure continue du glucose

A ce jour, les dispositifs de mesure continue du glucose sont utilisés en pratique courante et permettent d'étudier précisément les variations de glycémie en vie réelle, et permettent de s'affranchir de la mauvaise tolérance des tests de provocation oraux (157).

#### e. Traitement

##### i. Les règles hygiéno-diététiques

Il s'agit de la première ligne de prise en charge des patients présentant un dumping syndrome. Les principes élémentaires sont le fractionnement de l'alimentation, la réduction des quantités ingérées, le respect du délai entre les prises hydriques et les repas d'au moins trente minutes, la diminution voire l'élimination des aliments riches en glucides et à index glycémiques élevés. Suhl *et al* (172) conseillent des apports glucidiques limités à 30 g par repas, et 15 g par collation. L'apport de glucides sous formes de fructose permet de limiter le pic hyperglycémique post prandial, et l'apparition d'une hypoglycémie réactionnelle (173). La consommation d'une alimentation riche en fibres et en protéines est conseillée, avec des fruits et légumes, et la consommation d'alcool est fortement déconseillée. La consommation de produits lipidiques apportant des acides gras essentiels permet de ralentir la vidange gastrique, apporter des calories non glucidiques de qualité et ainsi d'écarter le pic hyperglycémique post prandial. On insiste également sur la durée du repas et l'importance de la mastication. L'efficacité de ces mesures a été évaluée par plusieurs études et permet de juguler les symptômes dans la majorité des cas (143,154). Toutefois, chaque patient présente des spécificités, et les profils glycémiques sont différents. Il est possible d'observer des hypoglycémies après ingestion de glucides à index glycémique faible. Le message doit donc être individualisé.

Les compléments diététiques type pectines à haute dose, « guar gum » et glucomannane sont connus pour diminuer la vitesse de vidange gastrique et retarder l'absorption du glucose mais ne sont que peu utilisés en pratique clinique, notamment pour leur goût et la nécessité de quantités importantes pour en espérer une efficacité. Leur effet est médié par l'augmentation de la viscosité du bol alimentaire, la limitation de l'accessibilités des enzymes à leur substrat et le ralentissement de la diffusion du glucose vers la muqueuse digestive.

## ii. Traitements pharmacologiques

-L'acarbose est un inhibiteur des alpha-glucosidases présentant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le diabète de type 2, peu prescrit dans cette indication, notamment à cause de ses effets indésirables digestifs. Il ralentit la digestion des glucides au niveau de l'intestin grêle, écrête le pic hyperglycémique post-prandial et l'hypoglycémie réactionnelle. L'utilisation de cette molécule dans le dumping syndrome permet d'améliorer les dumpings tardifs. Ritz *et al* (174) ont analysé les données de huit patients porteur d'un dispositif CGM sujets aux hypoglycémies, après conseils hygiéno-diététiques et traitement par acarbose. Avec le traitement, sept des huit patients voyaient leurs symptômes régresser, avaient des vitesses de diminution du glucose interstitiel ralenties, et un temps passé en deçà de 0,60 g/l inférieur. Les patients passaient néanmoins encore 5 % de leur temps au-delà de 1,40 g/l malgré l'acarbose et les règles hygiéno-diététiques, contre 1 % des patients sains. La posologie utilisée était comprise entre 50 et 100 mg, trois fois par jour.

-Les analogues de la somatostatine : Il s'agit classiquement du traitement de choix dans l'acromégalie lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, ou en cas de contrôle insuffisant en post-opératoire. Ils n'ont pas l'AMM spécifique pour le dumping syndrome mais leur utilisation a montré la diminution des symptômes de dumping précoce et tardif. Les mécanismes physiopathologiques d'action retenus sont entre autre l'allongement du temps de vidange gastrique, l'inhibition de relargage des hormones gastro-intestinales, et l'inhibition de la sécrétion insulinaire (143). Une étude pilote (175) a évalué l'efficacité du Pasiréotide à 300 µg en 3 injections par jour en 2014 et a retrouvé une amélioration significative des paramètres du dumping syndrome précoce et tardif (moins d'élévation de la fréquence cardiaque et moins de survenue d'hypoglycémies). Les analogues de la somatostatine de longue durée d'action améliorent également les paramètres du dumping syndrome, mais dans une moindre mesure que les formes de courte durée d'action (170).

-Le diazoxide et les inhibiteurs calciques sont des classes thérapeutiques ayant un potentiel de diminution de l'insulinosécrétion, mais ne sont que peu utilisés en pratique courante.

-Les antagonistes du récepteur du GLP1, exendin 9-39, ont montré une efficacité dans la prévention de survenue des hypoglycémies (176), tout comme le seraient les analogues du GLP1, le liraglutide, bien que l'effet soit paradoxal (177).

-Dans les perspectives thérapeutiques, des études sont en cours sur l'infusion sous-cutanée de glucagon, couplée à un dispositif de mesure continue du glucose qui permettrait d'augmenter les chiffres glycémiques des patients (178).

iii. La reprise chirurgicale

Celle-ci est parfois envisagée en cas d'inefficacité des méthodes entreprises et peut constituer en un démontage chirurgical, avec ou non résection de la poche gastrique (169). Les complications de telles procédures sont la récurrence des symptômes, la reprise de poids, et la survenue d'un diabète.



## IX. Méthodes d'exploration de l'absorption du glucose en recherche

L'objectif de notre étude est d'évaluer la cinétique de digestion des amidons après chirurgie bariatrique.

En recherche clinique, les travaux de Lacroix *et al* étudiant l'oxydation glucidique après charge orale en glucose a montré que l'utilisation du glucose naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$  permettait d'éviter d'utiliser des traceurs radioactifs (179).

Les différences observées dans les compositions isotopiques en carbone des végétaux résultent du type de photosynthèse utilisé. La majorité des végétaux terrestres (avoine, blé, riz, herbes et arbustes) réduit le carbone atmosphérique en empruntant le cycle de Calvin-Benson ou la photosynthèse en  $^3\text{C}$ . En revanche, les végétaux dits de milieux tropicaux (maïs, millet, canne à sucre, sorgho) utilisent le cycle de Hatch-Slack ou la photosynthèse en  $^4\text{C}$ . Ces deux voies photosynthétiques conduisent à des valeurs isotopiques en carbone plus faibles, ( $^{12}\text{C}$ ) pour les plantes de milieu tempéré comparativement à celles de milieu tropical ( $^{13}\text{C}$ ) (180).

Par ailleurs, il est possible de mesurer d'en précisément la concentration plasmatique (181). Cela permet ainsi d'évaluer l'apport de glucose exogène, en s'affranchissant du glucose circulant, et donc d'étudier spécifiquement la digestion. Dans l'étude de Normand *et al* (181), il est montré que la concentration plasmatique en  $^{13}\text{C}$  suit une courbe différente de l'évolution classique de la glycémie en cloche.

La cinétique de digestion de l'amidon peut être déduite de l'évolution de la concentration de  $^{13}\text{C}$  glucose plasmatique, de la même façon que du taux expiratoire de  $^{13}\text{CO}_2$  (76).

L'utilisation de D-Xylose est également possible en recherche, car le dosage de ce pentose, transporté activement au niveau intestinal mais faiblement métabolisé, permet d'identifier clairement la participation du glucose ingéré dans les variations de la glycémie post-prandiale (182).

# PARTIE II : Digestion des amidons après chirurgie de l'obésité, résultats préliminaires de l'étude comparative Glubypass

## I. Introduction

Le nombre d'actes de chirurgie bariatrique est en constante progression en France, il a augmenté d'un facteur 2,6 entre 2008 et 2014 (11).

La réalisation d'une Sleeve Gastrectomie et ou d'un By Pass Gastrique modifie le processus de digestion.

En pratique clinique il a été observé, notamment grâce aux dispositifs de mesure continue du glucose, l'apparition de pics hyperglycémiques post prandiaux très précoces, intenses et fugaces, chez certains patients opérés hors situations de diabète sous-jacentes, après ingestion de glucides à la fois sous la forme simple ou plus complexe.

Ces excursions glycémiques sont parfois associées à des symptômes invalidants de dumping syndrome pouvant impacter négativement la qualité de vie des patients.

Après chirurgie bariatrique l'augmentation de la vitesse d'apparition du glucose ingéré au niveau systémique a été confirmée dans plusieurs études, grâce à l'utilisation de solutions sucrées liquides (absorbées sans digestion) ou de repas test liquides, dont la digestion est plus rapide que des repas solides.

En revanche, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude de physiologie ayant comparé chez des sujets obèses la vitesse d'apparition dans la circulation systémique de glucose exogène après ingestion de glucides complexes sous forme d'amidons.

Nous allons étudier la cinétique de la digestion des amidons en utilisant l'isotope naturel  $^{13}\text{C}$  du glucose présent naturellement dans le maïs avec comme hypothèses que :

- la digestion enzymatique de l'amidon est plus rapide après BPG ou SG qu'avant la chirurgie,
- l'absorption du glucose est plus rapide après BPG ou SG qu'avant la chirurgie.

L'objectif principal de cette étude est de comparer le temps de la digestion des amidons avant et 3 mois après une chirurgie par BPG ou SG.

Les objectifs secondaires sont de comparer avant, et 3 mois après une chirurgie par BPG ou SG :

- le temps d'absorption du glucose après un repas ne contenant que du sirop de glucose marqué,
- les paramètres de sécrétion endogène d'insuline avant et après la chirurgie en fonction de la forme des hydrates de carbone (amidon ou glucose).

Cette étude nous donnera les bases pour utiliser l'indicateur « temps de digestion » comme un critère de jugement, notamment dans de potentielles futures études évaluant des thérapeutiques visant à diminuer les pics hyperglycémiques des patients opérés.

## II. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude expérimentale comparative prospective de physiologie, monocentrique, comparant le temps de digestion de l'amidon avant et après une intervention de chirurgie bariatrique. L'étude suit le protocole de recherche clinique nommé « Glubypass » dont l'investigateur principal est le Pr RITZ. L'inclusion des patients a débuté en Décembre 2017, et est toujours en cours. Cette étude est monocentrique Toulousaine. Les patients sont étudiés deux fois (ils sont leurs propres témoins). Il n'y a pas de randomisation des patients mais une randomisation de l'ordre des repas.

### 1. Population étudiée

Les patients ont été contactés par téléphone lorsqu'ils remplissaient les critères d'inclusion, après validation de leur dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire de chirurgie bariatrique.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Patients adultes (âge  $\geq 18$  ans).
- Patients obèses avant la chirurgie, entrant dans les critères HAS 2009 de chirurgie de l'obésité.
- Patients dont le projet de BPG ou de SG a été accepté en RCP, et l'entente préalable à la chirurgie validée. Ils ont donc bénéficié de toute l'évaluation préalable qui conduit à indiquer ce type de chirurgie.
- Patients acceptant le principe de deux évaluations (une préopératoire et une autre à 3 mois de la chirurgie).
- Patients ayant signé le consentement éclairé de participation à l'étude.
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou équivalent.

Les critères de non inclusion dans l'étude sont :

- Age supérieur à 60 ans (relative contre-indication à la chirurgie).

- Patients diabétiques (quel que soit le traitement), patients présentant une diarrhée post-opératoire (plus de deux selles par jour), pathologie connue du grêle (maladie inflammatoire chronique de l'intestin ...).
- Traitement anti-thrombotique.
- Traitement susceptible de modifier le transit intestinal (acarbose, orlistat, antalgiques, anti-diarrhéiques, hormones thyroïdiennes...).
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Incapacité du patient à être certain de pouvoir être disponible pour les deux explorations.
- Patients sous tutelle, curatelle ou en sauvegarde de justice.
- Patients participant à un autre protocole de recherche avec des traitements pendant la durée de celui-ci.

Avant inclusion dans le protocole, le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au patient par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient dispose d'un délai de réflexion de 1 mois minimum. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement doit être signé avant la réalisation de tout examen clinique ou paraclinique nécessité par la recherche.

## 2. Procédures de recherche

Chaque patient aura deux évaluations, l'une avant et l'autre à 3 mois de son BPG ou SG (Tableau A). Chaque évaluation comportera deux repas standardisés à jeun et en ordre aléatoire avec la même quantité de glucose, chacun au petit déjeuner.

Chaque repas fera l'objet de prélèvements sanguins pendant 90 minutes. Les prélèvements sanguins sont réalisés aux temps 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutes et 90 minutes.

Un repas (repas amidon) apportera 30 g de glucose sous forme d'amidon de maïs (polenta, recette de cuisson fixe) sera consommé en 15 minutes. Il n'y a pas d'autre aliment dans le repas. Cette quantité correspond en théorie à ce que les patients peuvent consommer du fait du petit volume de l'estomac. Les repas sont préparés en une fois à l'unité de production culinaire du CHU de Toulouse et congelés. Ils sont dégelés selon les procédures habituelles.

Le traceur naturel dans le maïs est le carbone 13. La mesure des enrichissements du plasma en glucose <sup>13</sup>C montre l'apparition du traceur, donc la digestion de l'amidon.

Le second repas est fait de 30 g de glucose de maïs (repas glucose), sous forme liquide, et sera réparti en petites quantités. Trente grammes seront mélangés à 150 ml d'eau et consommés en 3 parts de 50 ml en 15 minutes (pour mimer le repas avec la polenta). Il n'y a pas d'autre aliment dans le repas.

Le traceur naturel dans le maïs est le carbone 13. La mesure des enrichissements du plasma en glucose <sup>13</sup>C montre l'apparition du traceur, donc l'absorption du glucose.

Les analyses isotopiques seront réalisées à Nantes (CRNH, Pr M Krempf).

JOUR	Matin	Après-midi
<b>Visite 1</b>	Bilan habituel pré chirurgie <u>Repas test 1</u>	Bilan habituel pré chirurgie
<b>Visite 2</b>	<u>Repas test 2</u>	Fin du bilan
<b>CHIRURGIE</b>		
<b>Visite 3</b>	Bilan habituel post chirurgie <u>Repas test 1</u>	Bilan habituel post chirurgie
<b>Visite 4</b>	<u>Repas test 2</u>	Fin du bilan

Tableau A : Déroulement des visites dans le cadre du protocole GluByPass

### 3. Prélèvements

Les prélèvements seront réalisés avant et après le repas test. Il y aura un prélèvement avant le repas (temps 0). Les prélèvements seront ensuite réalisés toutes les 10 minutes pendant la première heure suivant le début du repas, puis jusqu'à 90 minutes après le début du repas. Au total 8 prélèvements sanguins seront réalisés, les mêmes prélèvements seront utilisés pour les dosages métaboliques (glycémie, insulïnémie, C-peptide) et pour les dosages de glucose marqué en  $^{13}\text{C}$ .

Les tubes seront immédiatement centrifugés et les prélèvements techniqués afin de les congeler pour réaliser les dosages de glycémie, insulïnémie, C-peptide. Les tubes seront également techniqués de façon que les dérivations pour les dosages isotopiques puissent être réalisées dans de bonnes conditions.

L'ensemble des prélèvements est stocké à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'au transport vers Nantes où les dosages seront réalisés selon la technique de Normand *et al* (181).

### 4. Critères de jugements principaux et secondaires.

Le critère de jugement principal est le temps d'apparition du traceur glucose  $^{13}\text{C}$  dans le plasma après repas-amidon, depuis le début du repas. Le critère de jugement secondaire est le temps d'apparition du traceur glucose  $^{13}\text{C}$  dans le plasma après repas-glucose, depuis le début du repas.

### 5. Taille de l'étude

Le nombre de sujets à inclure est de 14. Ce calcul du nombre de sujets repose sur une différence attendue avant/après la chirurgie de 1 écart-type, avec une puissance de 95% et un risque alpha de 0,05 (183). Les données des études antérieures montrent qu'une différence de 1 écart-type peut être obtenue dans ce contexte. Nous avons choisi une puissance à 95% pour pallier éventuellement l'absence de distribution normale des paramètres qui nous conduirait à faire le choix d'utiliser des tests non paramétriques. Sept patients opérés de BPG et sept patients opérés de Sleeve seront inclus.

### 6. Analyse statistique des données et calculs

Etant donné le faible nombre de sujets, afin de comparer le temps de digestion des amidons avant et après BPG ou SG, des tests de comparaisons de moyenne pour données appariées seront utilisés.

Afin de comparer le temps d'apparition du glucose marqué avant ou après BPG, des tests t de Student de comparaisons de moyenne pour données appariées seront utilisés.

*a. Perte d'excès de poids*

L'excès de poids correspond à la quantité de poids supérieure au poids d'un individu de même taille avec un IMC de 25. La perte d'excès de poids est la quantité de poids perdu exprimé en pourcentage de l'excès de poids initial du patient.

*b. Insulinogenic Index*

Il s'agit d'un marqueur validé reflétant la fonction de la cellule beta par la sécrétion dynamique d'insuline à 30 minutes stimulée par HGPO, suivant la formule suivante :  $\Delta I_{30}/\Delta G_{30} = (I_{30} - I_0)/(G_{30} - G_0)$  (184).

*c. Insulinosécrétion totale*

L'insulinosécrétion totale est calculée depuis les cinétiques de concentrations de C peptide, qui est sécrété de manière équimolaire à l'insuline et ne subit pas d'extraction hépatique. Van Cauter *et al* ont permis d'ajuster individuellement les paramètres de ce modèle aux données anthropométriques des patients (185).

*d. Insulinosécrétion maximale*

Elle est exprimée en pMol/min/m<sup>2</sup> et correspond à la valeur la plus haute d'insulinosécrétion pendant le test.

*e.  $\Phi$ ,  $\Phi$  statique et  $\Phi$  dynamique*

$\Phi$  reflète la sensibilité de la cellule beta au glucose selon Breda *et al* (186). La sensibilité statique,  $\Phi$  statique, est la mesure de l'effet du glucose sur la sécrétion beta-cellulaire. La sensibilité dynamique,  $\Phi$  dynamique, est la mesure de l'effet stimulant de la vitesse d'augmentation de la glycémie sur la sécrétion d'insuline.

*f. Sensibilité de la cellule beta*

La sensibilité de la cellule beta au glucose est calculée comme étant la pente de la relation entre l'insulinosécrétion et la glycémie (pMol/min/mmol/m<sup>2</sup>).

*g. Pic précoce*

Le pic précoce correspond aux premières minutes de la sécrétion insulinique et peut être calculé comme étant la moyenne d'incrément d'insuline au cours des 10 minutes initiales.



#### *h. Potentiation*

Il existe une relation arithmétique entre l'insulinosécrétion et la glycémie incarnant une fonction beta cellulaire « dose-réponse ». Cette fonction « dose-réponse » est modulée par un facteur temporel et peut varier au sein d'une même journée, la potentiation. Dans la littérature il a été montré que le facteur de potentiation était possiblement associé aux concentrations plasmatiques de GIP, et que les repas test produisaient une plus forte stimulation de la potentiation que les HGPO (187). Les comparaisons « doses-réponses » ne sont donc légitimes que lorsque les conditions d'expérimentations sont similaires.

### **7. Arrêt de participation à l'étude**

La sortie du protocole se fera par nécessité, après décision de l'investigateur, dans les cas suivants :

- patient ne souhaitant plus participer,
- patient développant une pathologie intestinale (essentiellement une pullulation microbienne),
- patient développant une pathologie intercurrente ou nécessitant un traitement qui modifie la digestion des amidons,
- grossesse.

### **8. Contraintes et indemnisation des patients**

Les patients ne peuvent pas participer simultanément à une autre recherche interventionnelle avec médicament. Les patients seront inscrits dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Il sera proposé à titre d'indemnisation une somme forfaitaire de 100 euros. En cas d'interruption prématurée du protocole, une somme de 25 euros par visite effectuée à partir de la visite 1.

### **9. Eléments éthiques et réglementaires**

La recherche est réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki. La recherche est conduite conformément au

présent protocole GluByPass. Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer IV et l'autorisation de l'ANSM.

### III. Résultats

L'inclusion des patients a débuté en décembre 2017.

Au 08/10/18, 6 patients ont été inclus et bénéficié des 4 visites, un patient a été opéré de BPG, et 5 patients ont été opéré de SG. Le nombre de sujet inclus et ayant complété les visites à cette date est inférieur à celui espéré initialement. Les résultats présentés sont des résultats intermédiaires.

Les raisons les plus fréquentes de refus étaient en lien avec la contrainte représentée par les différents prélèvements devant être réalisés à jeun au CHU de Toulouse. Six patients ont donc été retenus pour une étude préliminaire des résultats. En post opératoire, 2 patients n'ont pu ingérer que le tiers et la moitié du repas polenta.

#### 1. Caractéristiques des patients

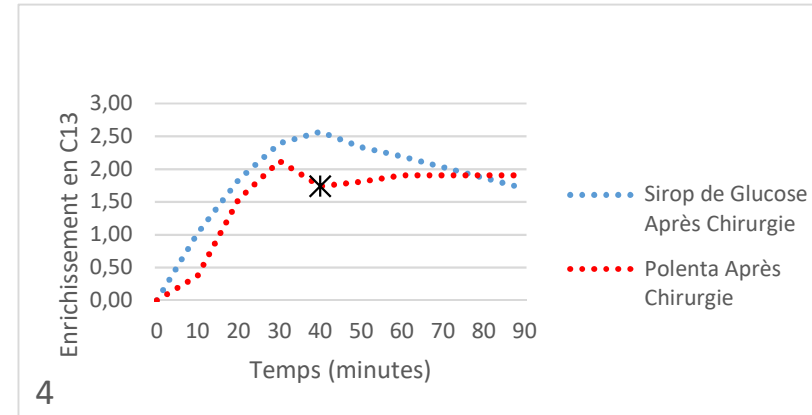
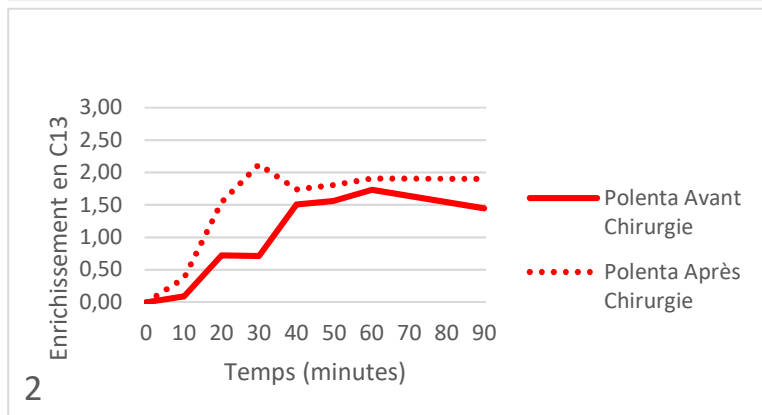
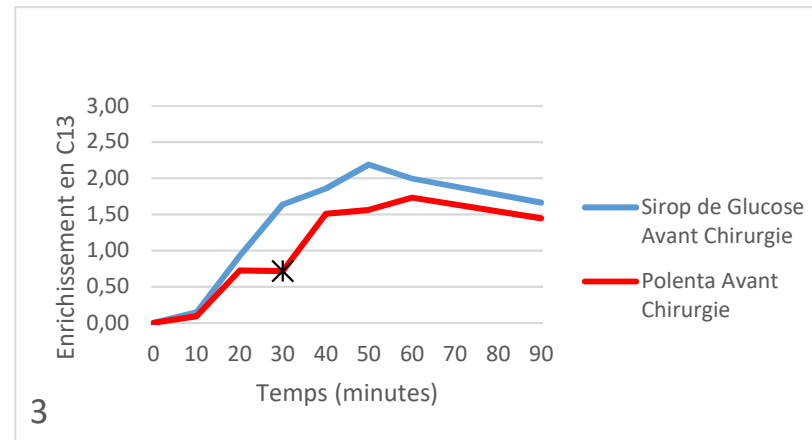
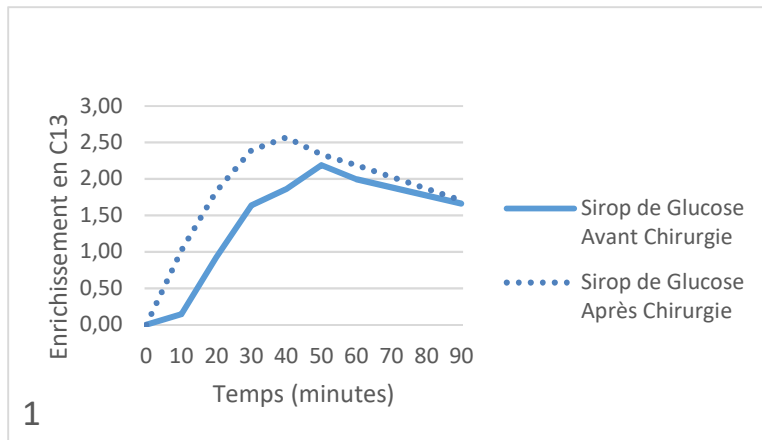
Elles sont présentées dans le Tableau B. Le ratio femme/homme est de 50%.

Caractéristiques des patients	Moyenne $\pm$ écart type
Âge (années)	38,8 $\pm$ 10,8
IMC avant chirurgie (kg/m <sup>2</sup> )	40,3 $\pm$ 1,59
IMC à 3 mois post chirurgie (kg/m <sup>2</sup> )	34,15 $\pm$ 1,73
Perte d'excès de poids (%)	39,83 $\pm$ 9,23
Score SIGSTAD après chirurgie Sirop de glucose	1,5 $\pm$ 1,76
Score SIGSTAD après chirurgie Polenta	1 $\pm$ 1,54

Tableau B : Caractéristiques des patients

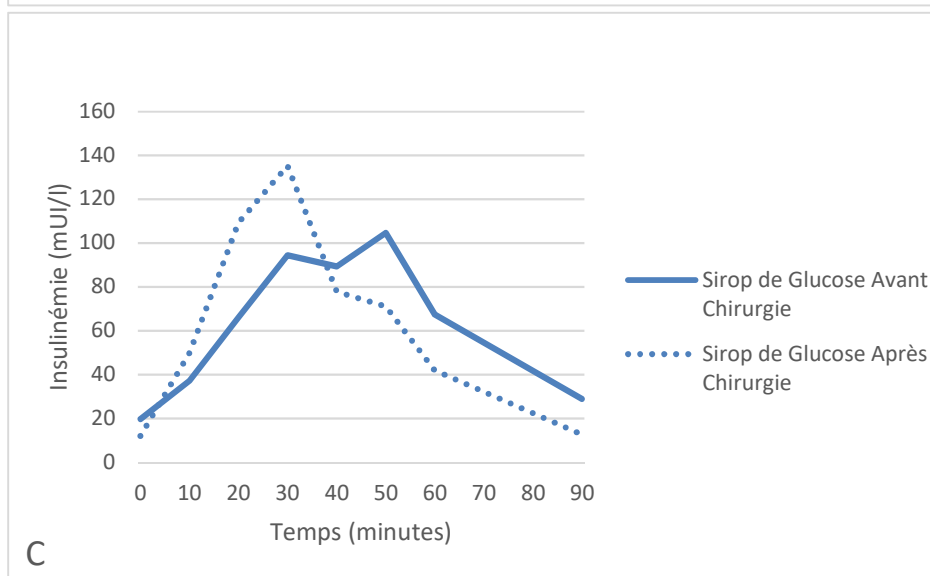
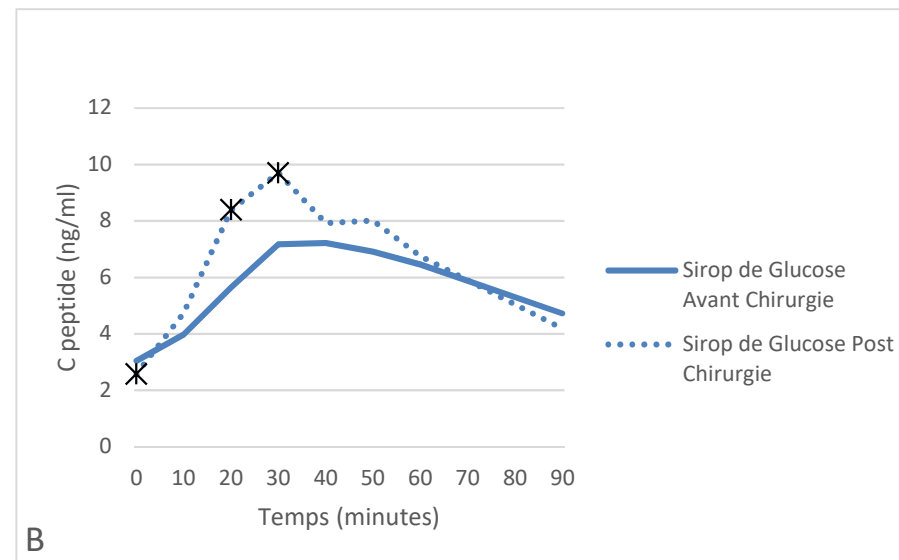
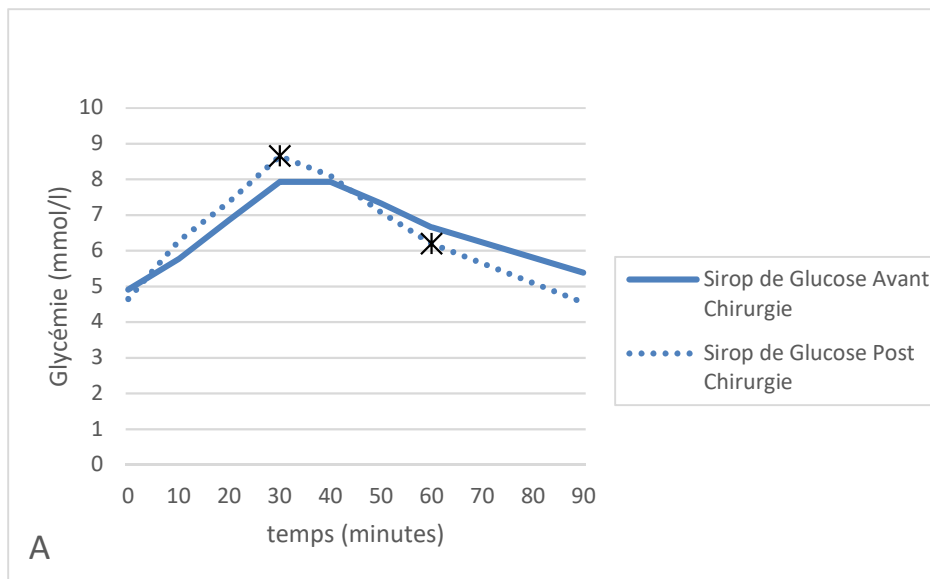
#### 2. Glycémies, Insulinémies, C peptides et Isotopes C<sup>13</sup>

Les profils plasmatiques des enrichissements en <sup>13</sup>C, de glucose, C peptide, Insuline sont présentés dans les Figure A, B et C.



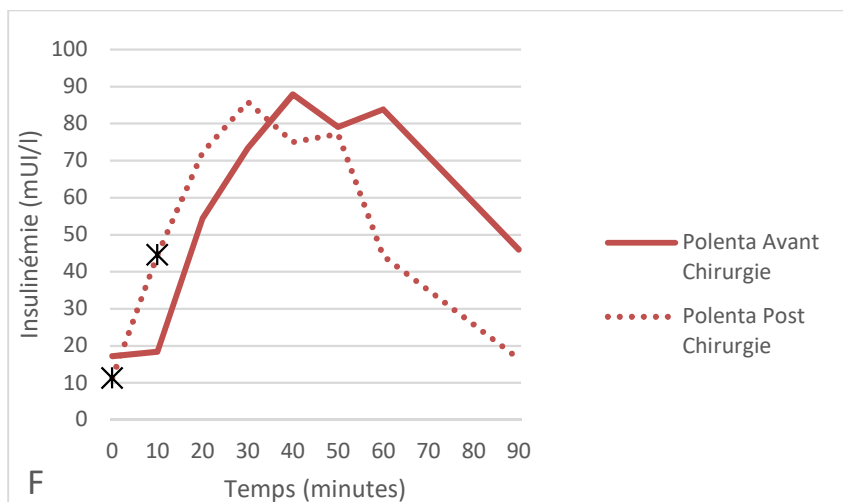
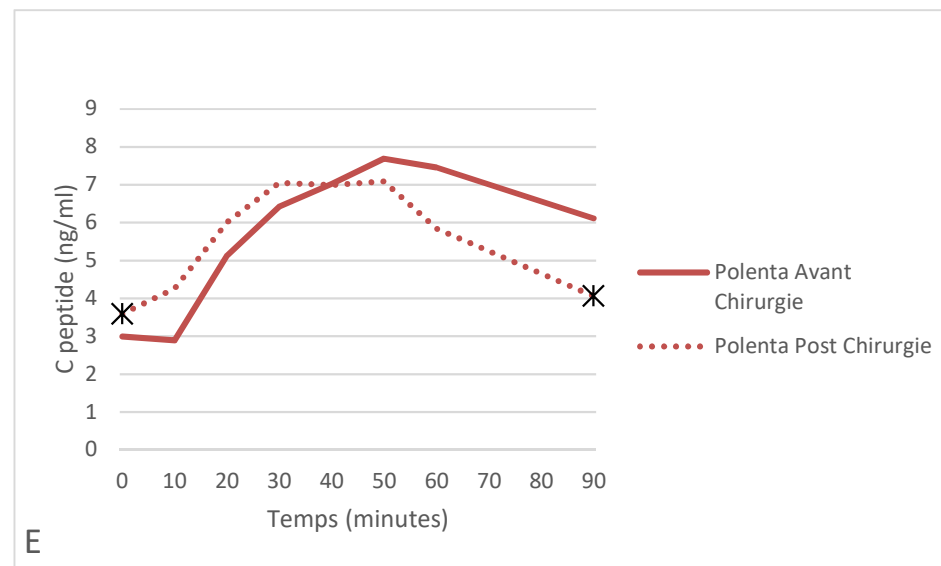
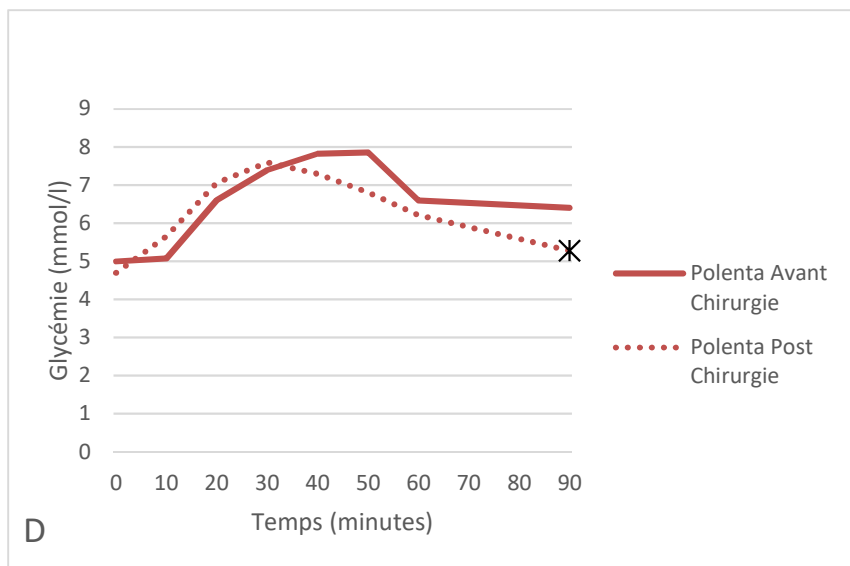
**Figure A** : Enrichissement en  $^{13}\text{C}$  après ingestion de Sirop de Glucose avant et après chirurgie (1), après ingestion de Polenta avant et après chirurgie (2), avant chirurgie après ingestion de Sirop de Glucose et de Polenta (3), et après la chirurgie après Sirop de Glucose et de Polenta (4). \*  $p < 0,05$

Les cinétiques des isotopes après la chirurgie semblent différentes et tendre vers une apparition plus précoce dans le plasma, sans que l'on ne puisse mettre en évidence de différence significative, tant pour la polenta que le sirop de glucose (1 et 2). Avant la chirurgie, l'ingestion de polenta entraîne une élévation en isotopes  $\text{C}^{13}$  significativement moindre à 30 minutes comparativement à l'ingestion de sirop de glucose (3). Après la chirurgie, l'ingestion de polenta entraîne une élévation en isotopes  $\text{C}^{13}$  significativement moindre à 40 minutes comparativement à l'ingestion de sirop de glucose (4).



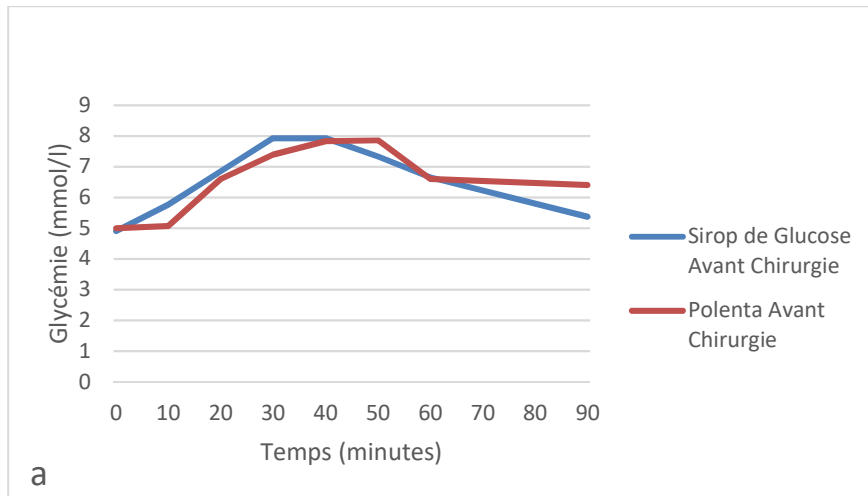
Evolution des glycémies, insulinémie et C-peptide plasmatique après ingestion de sirop de glucose :

La glycémie s'élève à 30 minutes significativement plus haut à 3 mois post opératoire, et on constate une glycémie plus basse à 60 minutes (A). Le pic de sécrétion du C peptide est significativement plus élevé après chirurgie (B). On ne retrouve pas de différence significative concernant le profil de l'insulinémie (C).



Après ingestion de polenta : La glycémie s'élève à des niveaux comparables après la chirurgie (D). Les pics de sécrétion de C peptide et d'insuline atteignent également des concentrations comparables (E et F). La cinétique des différents paramètres est différente, sans que l'on puisse toutefois montrer de différence significative.

Figure B : Profils plasmatiques après ingestion de Sirop de Glucose du Glucose (A), du C peptide (B), de l'insuline (C), et profils plasmatiques de glucose après ingestion de polenta (D), de C peptide (E) et d'insuline (F) Les résultats avant la chirurgie sont présentés en trait plein, les résultats après la chirurgie sont présentés en pointillés. \* =  $p < 0,05$



Pour la même quantité de glucides avant la chirurgie, les profils glycémiques sont comparables que ce soit des glucides simples ou complexes (a).

En post opératoire, la glycémie s'élève significativement plus haut après ingestion de sirop de glucose comparativement à l'ingestion de polenta (b).

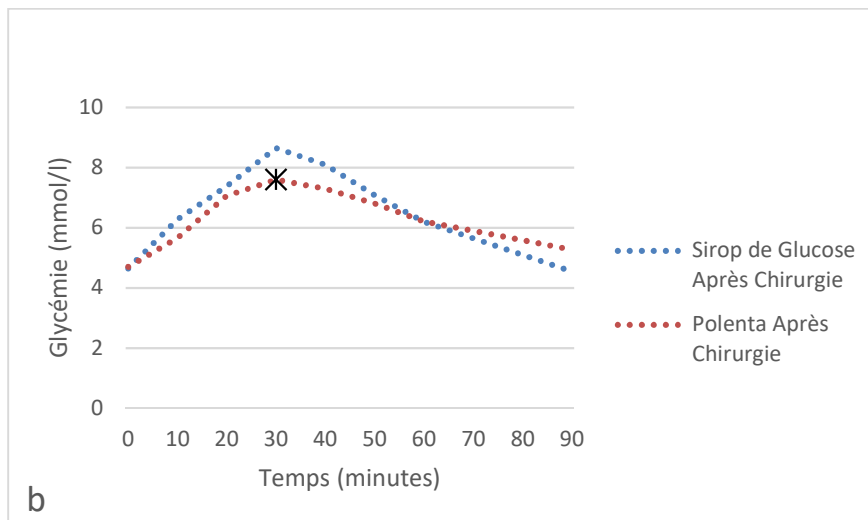
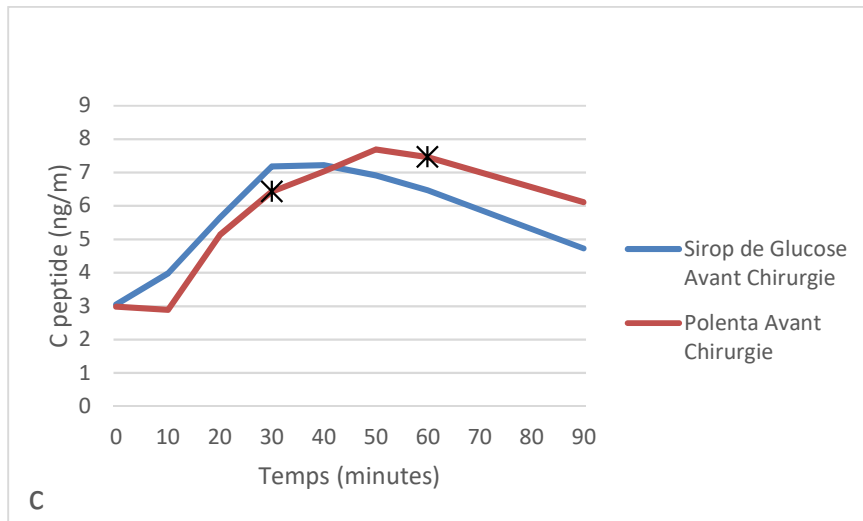
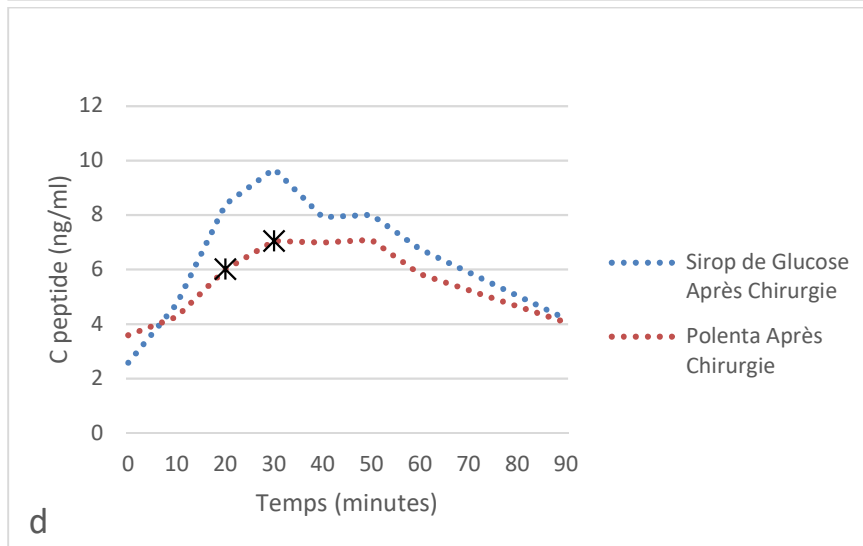


Figure C : Evolution des profils glycémiques (a et b), de concentration plasmatique de C peptide (c et d) et d'insuline (e et f) selon la période pré ou post-opératoire et la nature des glucides ingérés. \* =  $p < 0,05$

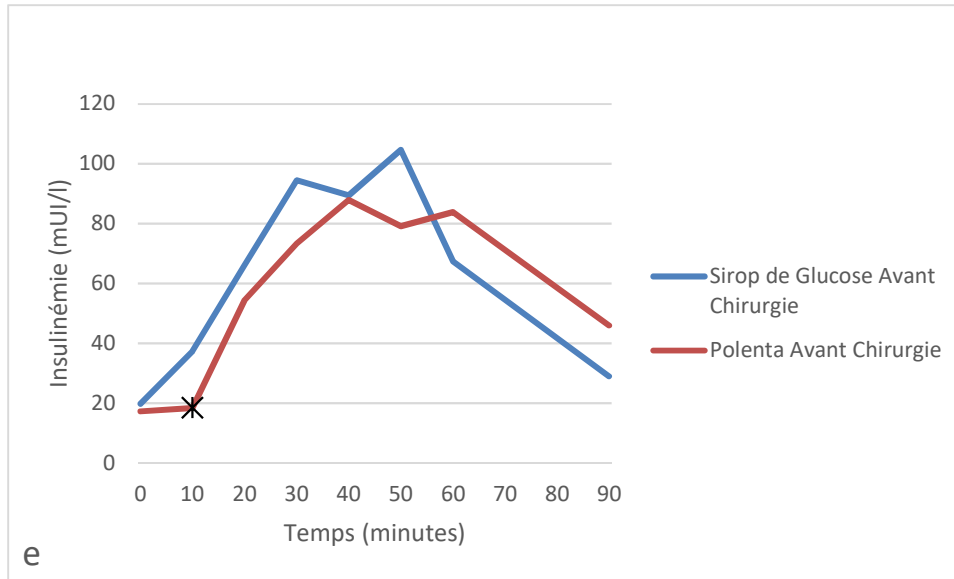


Avant la chirurgie, l'ingestion de polenta entraîne un pic de sécrétion de C peptide plus tardif que le sirop de glucose (c).

Après la chirurgie, le pic de sécrétion après ingestion de polenta est significativement plus bas qu'après ingestion de sirop de glucose (d).

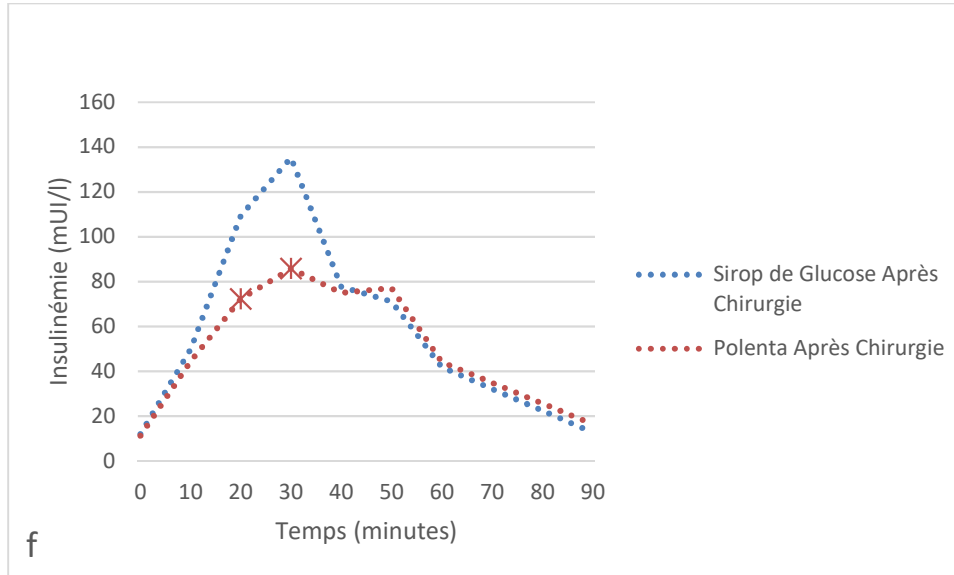






Avant la chirurgie, les profils de sécrétion insulínique semblent comparables qu'il s'agisse de glucides simples ou complexes (e).

Après la chirurgie, l'ingestion de sirop de glucose entraîne un pic de sécrétion d'insuline significativement supérieure comparativement à l'ingestion de polenta(f).



### 3. Paramètres d'insulinosécrétion et de sensibilité au glucose de la cellule beta

Les différents paramètres d'insulinosensibilité et d'insulinosécrétion ont été comparés avec un test T de Student comme suivant :

- Ingestion de sirop de glucose avant la chirurgie, comparé à l'ingestion après la chirurgie (A),
- Ingestion de sirop de glucose comparé à l'ingestion de polenta avant la chirurgie (B)
- Ingestion de polenta avant la chirurgie, comparé à l'ingestion après la chirurgie (C),
- Ingestion de sirop de glucose comparé à l'ingestion de polenta après la chirurgie (D).

Les résultats sont présentés dans le Tableau C.

(A) : L'insulinosécrétion totale et maximale sont augmentées après la chirurgie après ingestion de sirop de glucose ( $p < 0,05$ ). En revanche l'insulinosécrétion basale est diminuée ( $p < 0,05$ ). La sensibilité de la cellule beta au glucose ( $\Phi$  oral et statique) est augmentée après la chirurgie ( $p < 0,05$ ).

(B) : Il n'y a pas de différence concernant les différents paramètres avant la chirurgie, entre l'ingestion de glucose et l'ingestion de polenta.

(C) : Après la chirurgie l'insulinogenic index (reflétant la fonction sécrétoire de la cellule beta) est inférieur après ingestion d'amidon de maïs comparativement à la période pré-opératoire.

(D) : La fonction sécrétoire de la cellule beta est supérieure (Insulinogenic index et insulinosécrétion maximale) après ingestion de sirop de glucose après la chirurgie, comparativement à la polenta.

La sensibilité au glucose de la cellule beta mesurée par le  $\Phi$  oral et statique après ingestion de sirop de glucose est supérieure après la chirurgie comparativement à l'ingestion de glucides complexes.

La fonction sécrétoire de la cellule beta et sa sensibilité au glucose sont modifiées en période post opératoire pour l'ingestion de glucides simples sous forme de sirop de glucose. Ces fonctions ne sont pas modifiées pour l'ingestion de glucides complexes.

**Tableau C** : Comparaison des paramètres d'insulinosécrétion et de sensibilité de la cellule beta au glucose. Données exprimées en moyennes ± écart type. p calculé selon le test T de Student.

	A			B			C			D		
Moyenne ± écart type	Sirop de Glucose Avant Chirurgie	Sirop de Glucose Après Chirurgie	p	Sirop de Glucose avant Chirurgie	Polenta Avant Chirurgie	p	Polenta Avant Chirurgie	Polenta Après Chirurgie	P	Sirop de Glucose Après Chirurgie	Polenta Après Chirurgie.	p
Insulinogenic index	167,4 ± 209,4	230,2 ± 162,4	0,161	167,4 ± 209,4	204,9 ± 190	0,279	204,9 ± 190	168,6 ± 167,5	0,046	230,2 ± 162,4	168,6 ± 167,5	0,04
Insulinosécrétion totale	55 ± 18,4	68 ± 18,4	0,028	55 ± 18,4	58,4 ± 14	0,542	58,4 ± 14	53,1 ± 35,2	0,645	68 ± 18,4	53,1 ± 35,2	0,057
Insulinosécrétion maximale	556,9 ± 257,5	780,8 ± 286,8	0,035	556,9 ± 257,5	549,6 ± 183,7	0,9	549,6 ± 183,7	544,4 ± 325,9	0,965	780,8 ± 286,8	544,4 ± 325,9	0,00
Insulinosécrétion basale	150,7 ± 48,3	105,1 ± 62,2	0,04	150,7 ± 48,3	140,1 ± 44,7	0,312	140,1 ± 44,7	117,4 ± 45,2	0,058	105,1 ± 62,2	117,4 ± 45,2	0,337
Phi Oral	28,2 ± 19	44,2 ± 15,7	0,016	28,2 ± 19	30,1 ± 17,9	0,48	30,1 ± 17,9	30,1 ± 19	0,985	44,2 ± 15,7	30,1 ± 19	0,012
Phi Dynamique	270,2 ± 393,6	334,3 ± 378,8	0,276	270,2 ± 393,6	255,7 ± 287,7	0,984	255,7 ± 287,7	278,7 ± 272,1	0,888	334,3 ± 378,8	278,7 ± 272,1	0,399
Phi basal	13 ± 5,1	10 ± 5,9	0,096	13 ± 5,1	11,6 ± 3,5	0,129	11,6 ± 3,5	10,7 ± 4,2	0,186	10 ± 5,9	10,7 ± 4,2	0,541
Phi Statique	26,8 ± 17,4	41,6 ± 14,8	0,016	26,8 ± 17,4	28,8 ± 17,5	0,493	28,8 ± 17,5	28,1 ± 18,1	0,852	41,6 ± 14,8	28,1 ± 18,1	0,016
Sensibilité cellule beta	120 ± 90,1	140,6 ± 63,4	0,441	120 ± 90,1	119,1 ± 73,5	0,948	119,1 ± 73,5	105,2 ± 63,9	0,393	140,6 ± 63,4	105,2 ± 63,9	0,118
Pic précoce	502,3 ± 526,6	761,7 ± 573,3	0,071	502,3 ± 526,6	607,9 ± 488	0,42	607,9 ± 488	651,3 ± 396,7	0,822	761,7 ± 573,3	651,3 ± 396,7	0,581
Potentiation	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,831	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,102	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,251	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,86

## IV. Discussion

Six patients ont été inclus et ont participé à l'ensemble des visites au 08/10 /18. Après la chirurgie, seuls 4 patients ont ingéré la totalité de la polenta, soit 30 g de glucides.

Concernant nos résultats, l'apparition des isotopes  $^{13}\text{C}$  dans la circulation générale après ingestion de glucides complexes sous forme de polenta semble plus précoce après la chirurgie bariatrique comparativement à la période pré-opératoire, sans que l'on ne puisse toutefois mettre en évidence de différence statistiquement significative. La cinétique des différents paramètres, glycémie, C peptide et insuline plasmatique est également différente après la chirurgie sans que les résultats ne soient significatifs. Ceci conforte l'hypothèse d'une accélération du temps de digestion des glucides complexes après la chirurgie bariatrique, et a fortiori, après Sleeve Gastrectomie.

L'ingestion de polenta après la chirurgie entraîne des niveaux de sécrétion insulinaire et de C peptide inférieurs à ceux observés après ingestion de sirop de glucose. Ces résultats doivent être mis en balance avec le fait que deux patients n'ont pas été capable d'ingérer la totalité du repas solide.

Après ingestion de glucides simples sous forme de sirop de glucose, la cinétique de l'isotope  $^{13}\text{C}$  semble également différente après chirurgie, sans être significative. Concernant le profil glycémique et insulinaire après SG, nos résultats concordent avec l'étude de Peterli *et al* (142) qui mettait en évidence un pic de sécrétion à 30 minutes post HGPO après la chirurgie. Ceci n'avait en revanche pas été retrouvé dans l'étude de Papamargaritis *et al* (141).

L'accélération de la vidange gastrique est souvent évoquée pour tenter d'expliquer l'apparition après la chirurgie de pics hyperglycémiques post-prandiaux précoces. On observe ces excursions glycémiques en pratique clinique grâce à l'utilisation croissante des dispositifs de mesure continue du glucose. Le nombre d'étude dans la littérature concernant l'accélération de la vidange gastrique est plutôt faible. Elle a été démontrée pour les liquides après BPG, et également pour les solides après SG (20,21,32,34–40). Les explorations étaient réalisées pour la plupart en médecine nucléaire avec des scintigraphies gastriques.

Les hypothèses physiopathologiques évoquées sont, concernant la Sleeve Gastrectomie, un défaut d'accommodation gastrique et de distensibilité entraînant une élévation précoce et

significative des niveaux de pressions intragastrique avec pour conséquence une vidange antrale et duodénale rapide. L'accélération de la vidange a été retrouvée dans la majorité des études malgré des techniques chirurgicales différentes, avec des résections pratiquées entre 2 et 7 cm à distance du pylore. Il n'existe pas de consensus concernant la préservation ou non de l'antra et la distance de résection au pylore.

L'hypothèse physiopathologique évoquée concernant le By Pass Gastrique est la perte du rétrocontrôle négatif sur la vidange gastrique normalement médié par la sécrétine, la CCK et le GIP sécrétée lors du passage du chyme gastrique acide dans le duodénum.

D'autres étapes avant le passage du glucose dans la circulation systémique entrent en jeu. Les hypothèses avancées dans notre étude étaient que la digestion enzymatique de l'amidon et l'absorption du glucose étaient également plus rapides après la chirurgie bariatrique qu'avant.

Divers éléments dans la littérature viennent appuyer ces hypothèses pour le BPG :

Concernant la digestion enzymatique des amidons par les  $\alpha$ -glucosidases (appelées également exo-hydrolases et disaccharidases), les données de la littérature sont anciennes, peu nombreuses, et les techniques chirurgicales réalisées à l'époque diffèrent des pratiques actuelles. Les résultats (résumés dans le [Tableau 1](#) en première partie) sont contradictoires, mais la majorité des études retrouvent une activité enzymatique des disaccharidases totale et/ou spécifique augmentée (95–97). L'augmentation de l'activité enzymatique entraîne une augmentation de la vitesse de production de monosaccharides, et accélère donc le temps de digestion des glucides complexes.

Concernant les capacités de transport et la vitesse d'absorption du glucose, deux études ont retrouvé une augmentation de l'expression et de l'activité du SGLT1 (49,132). L'absorption totale du glucose semblait en revanche diminuée.

Concernant la SG, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude ayant analysé l'activité enzymatique des exo-hydrolases, et l'absorption du glucose par l'entérocyte semble plutôt retardée selon l'étude de Cavin *et al* avec une augmentation du temps de transit vers la circulation systémique de l'isotope (49). L'équipe retrouvait également une absence de différence significative des niveaux d'expression des transporteurs du glucose après la

chirurgie. Ces résultats étaient obtenus à J40 après la chirurgie et après ingestion d'une solution liquide.

D'autres hypothèses peuvent être formulées pour tenter d'expliquer une accélération du temps de digestion enzymatique :

-L' $\alpha$ -amylase salivaire, inactivée physiologiquement par le pH acide gastrique, pourrait ne l'être que plus tardivement après BPG, et ainsi produire davantage de  $\alpha$ -LD, substrats favoris des disaccharidases.

-Il est possible de s'interroger sur une similitude entre la situation des patients en post-opératoire de chirurgie bariatrique, et la soumission à une condition de diète faiblement concentrée en amidon évoquée par Quezada-Calvillo *et al* (82), dans laquelle la maltase-glucoamylase devient responsable de la majorité de l'activité enzymatique. Sa capacité glycogénique étant largement supérieure à celle de la sucrase-isomaltase, les produits monosaccharidiques de la digestion enzymatique comme le glucose pourraient alors être délivrés plus rapidement.

-Également, l'augmentation de peptides entéro-endocrines tel que le GLP1 et le PYY a été montrée en post-opératoire, tant pour la SG que le BPG (21,35,40,68–70,73). Il est possible de s'interroger sur une augmentation en post-chirurgie des taux de sécrétine et de cholécystokinine, elles-mêmes augmentant l'activité enzymatique des disaccharidases (85–87).

L'objectif principal de l'étude était de comparer le temps de digestion des amidons avant chirurgie bariatrique et 3 mois après chirurgie. Les résultats semblent en faveur d'une accélération du temps de digestion après la chirurgie, bien que la significativité ne soit pas atteinte. Ce phénomène pourrait être expliqué par l'accélération de la vidange gastrique retrouvée après SG et BPG, et par l'augmentation de l'activité enzymatique des disaccharidases et des capacités de transport du glucose après BPG.

L'objectif secondaire de cette étude était de comparer les paramètres de sécrétion endogène d'insuline avant et après la chirurgie en fonction de la forme des hydrates de carbone.

Après la chirurgie, l'insulinosécrétion totale et maximale et la sensibilité de la cellule beta sont supérieures comparativement à la période pré-opératoire après l'ingestion du sirop de glucose. L'insulinosécrétion basale est retrouvée diminuée.

Dans la littérature, il était retrouvé une sensibilité des cellules beta diminuée chez les patients présentant des pics hyperglycémiques comparativement à ceux n'en présentant pas (138).

Il n'y a pas de différence significative entre la période pré et post opératoire concernant la réponse de la cellule beta à l'ingestion de glucides complexes en termes de fonction sécrétoire et de sensibilité au glucose. En revanche, en post opératoire, on retrouve une insulinosécrétion totale, maximale et une sensibilité de la cellule beta supérieurs après ingestion de sirop de glucose comparativement à l'ingestion de polenta ( $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas de données disponibles dans la littérature actuelle permettant de comparer ces résultats. L'augmentation de la sensibilité des cellules beta pourrait être mise en lien avec l'augmentation des taux de GLP1 en post chirurgie, mais il n'est pas possible de conclure car les prélèvements n'ont pas été réalisés. Deux études ont retrouvé des niveaux de GLP1 supérieurs après ingestion de solutions liquides comparativement à l'ingestion de repas solides isocaloriques (188,189). Les liquides auraient donc un pouvoir stimulant sur la sécrétion de GLP1 supérieurs aux solides. L'index glycémique ne semblaient pas impacter les niveaux de sécrétion de GLP1. O'Donovan *et al* (190) retrouvent par ailleurs un lien significatif entre les variations de débit calorique délivré au duodénum et les niveaux de sécrétions de GLP1 : à des débits variant de 3 kcal/min à 1 kcal/min en 30 minutes, la sécrétion de GLP1 est supérieure à une délivrance de solution à débit constant à 1 kcal/min ( $p < 0,01$ ).

Cette étude comporte des forces. Il s'agit de la première étude de physiologie étudiant la digestion de glucides complexes impliquant un processus enzymatique de dégradation, avec l'utilisation de 30 g de polenta. Ceci correspond aux quantités absorbables par les patients après une chirurgie bariatrique de type SG ou BPG et se rapproche davantage des conditions physiologiques, comparativement aux repas test ou aux charges en glucose oral. Dans le même temps, les paramètres de sécrétion d'insuline ont été étudiés.

Cette étude est préliminaire. Les résultats portent à ce jour sur un petit nombre de sujets, la puissance peut en être impactée. Sur les 6 patients inclus pour lesquels les résultats sont

disponibles à l'heure actuelle, 5 ont été opérés d'une SG, or les données de la littérature sont davantage abondantes concernant le BPG. Ceci pourra éventuellement être amené à changer compte tenu du nombre croissant de SG réalisées dans le monde et en France. Des études en sous-groupes selon le type de chirurgie seront possibles avec l'obtention de la totalité des résultats.

Cette étude comporte des biais. En post opératoire, 2 patients n'ont pas pu ingérer la totalité du repas « Polenta ». Bien que les paramètres d'insulinosécrétion ne soient pas dépendants de la quantité de glucides ingérés, l'enrichissement plasmatique en isotopes <sup>13</sup>C et la glycémie le sont. Ceci a pu engendrer des glycémies et un dosage d'isotopes inférieurs à ceux attendus a priori.



## V. Conclusion

Les résultats préliminaires de l'étude sont en faveur d'une apparition des isotopes  $^{13}\text{C}$  dans la circulation systémique après ingestion d'amidon de maïs plus précoce après chirurgie bariatrique, sans que l'on ne puisse toutefois mettre en évidence de différence statistiquement significative. Ceci est en faveur d'une accélération de la digestion des glucides complexes après chirurgie. Les données de la littérature sont en faveur d'une accélération de la vidange gastrique des solides et des liquides après Sleeve Gastrectomie, des liquides après By Pass Gastrique, ainsi que d'une augmentation de l'activité enzymatique et des capacités d'absorption du glucose. D'avantage d'études sont nécessaires concernant la Sleeve Gastrectomie sur ce dernier point. L'objectif pratique serait l'utilisation de l'indicateur « temps de digestion » comme un critère de jugement dans de potentielles futures études évaluant des thérapeutiques visant à diminuer les pics hyperglycémiques des patients opérés.

Vu le 01.10.2018  
Le Président du jury

  
**Pr H. HANAIRE**  
Chef de service  
Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition  
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil  
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél 05 61 32 30 18

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

  
E. SERRANO

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Matta J. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. 25 oct 2016;
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 30 août 2014;384(9945):766-81.
3. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheets. 2015; Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 23 juin 2016;374(25):2430-40.
5. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mars 2017;14(3):160-9.
6. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaonelli A, Nanni G, et al. 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*. sept 2015;386(9997):964-73.
7. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. mars 2009;122(3):248-256.e5.
8. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. nov 2008;4(6):691-5.
9. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC, et al. Cancer Incidence and Mortality After Gastric Bypass Surgery. *Obesity*. avr 2009;17(4):796-802.
10. Brunaud L, Nomine-Criqui C, Fouquet T, Sirveaux M-A, Reibel N, Quilliot D. Les techniques chirurgicales bariatriques. *Presse Médicale*. mai 2018;47(5):447-52.
11. Hazart J. Evolution du recours à la chirurgie bariatrique en France entre 2008 et 2014. 2018;84-92.
12. Bradley D. Effects of Bariatric Surgery on Glucose Homeostasis and Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2012;
13. Harry Sokol, Laurent Beaugerie. Les fondamentaux de la pathologie digestive. 2014. (Elsevier Masson).
14. P J Collins, M Horowitz, D J Cook, P E Harding, D J Shearman. Gastric emptying in normal subjects--a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. 1983;24(12):1117-25.

15. Yung. Lag Phase in Solid Gastric Emptying: Comparison of Quantification by Physiological and Mathematical Definitions. 1993;
16. Sanjeevi A. Gastric motility. *Curr Opin Gastroenterol*. nov 2007;23(6):625-30.
17. Lacy BE, Weiser K. Gastric motility, gastroparesis, and gastric stimulation. *Surg Clin North Am*. oct 2005;85(5):967-87, vi-vii.
18. Koch K. The Stomach. Atlas of gastrointestinal motility in health and disease. Schuster MM; 1993.
19. Buchholz V, Berkenstadt H, Goitein D, Dickman R, Bernstine H, Rubin M. Gastric emptying is not prolonged in obese patients. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. oct 2013;9(5):714-7.
20. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, et al. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg*. nov 2009;19(11):1515-21.
21. Sista F, Abruzzese V, Clementi M, Carandina S, Cecilia M, Amicucci G. The effect of sleeve gastrectomy on GLP-1 secretion and gastric emptying: a prospective study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. janv 2017;13(1):7-14.
22. Chambers AP, Smith EP, Begg DP, Grayson BE, Sisley S, Greer T, et al. Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 15 févr 2014;306(4):E424-32.
23. Kandeel AA, Sarhan MD, Hegazy T, Mahmoud MM, Ali MH. Comparative assessment of gastric emptying in obese patients before and after laparoscopic sleeve gastrectomy using radionuclide scintigraphy: *Nucl Med Commun*. août 2015;36(8):854-62.
24. Vigneshwaran B, Wahal A, Aggarwal S, Priyadarshini P, Bhattacharjee H, Khadgawat R, et al. Impact of Sleeve Gastrectomy on Type 2 Diabetes Mellitus, Gastric Emptying Time, Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Ghrelin and Leptin in Non-morbidly Obese Subjects with BMI 30–35.0 kg/m<sup>2</sup>: a Prospective Study. *Obes Surg*. déc 2016;26(12):2817-23.
25. Mans E, Serra-Prat M, Palomera E, Suñol X, Clavé P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr*. 1 sept 2015;102(3):540-7.
26. Pilone V, Tramontano S, Di Micco R, Monda A, Hasani A, Izzo G, et al. Gastric emptying after sleeve gastrectomy: statistical evidence of a controlled prospective study with gastric scintigraphy. *Minerva Chir*. août 2013;68(4):385-92.
27. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Askoxylakis I, Metaxari M, Dimitriadis E, et al. Sleeve gastrectomy—a « food limiting » operation. *Obes Surg*. oct 2008;18(10):1251-6.
28. Vives M, Molina A, Danús M, Rebenaque E, Blanco S, París M, et al. Analysis of Gastric Physiology After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) With or Without Antral Preservation in Relation to Metabolic Response: a Randomised Study. *Obes Surg*. nov 2017;27(11):2836-44.
29. Bernstine H, Tzioni-Yehoshua R, Groshar D, Beglaibter N, Shikora S, Rosenthal RJ, et al. Gastric Emptying is not Affected by Sleeve Gastrectomy—Scintigraphic Evaluation of Gastric Emptying after Sleeve Gastrectomy without Removal of the Gastric Antrum. *Obes Surg*. mars 2009;19(3):293-8.

30. Fallatah B. Comparison Study of Gastric Emptying after Performing Sleeve Gastrectomy with Two Different Techniques. 2013;53-6.
31. Berry R, Cheng LK, Du P, Paskaranandavadivel N, Angeli TR, Mayne T, et al. Patterns of Abnormal Gastric Pacemaking After Sleeve Gastrectomy Defined by Laparoscopic High-Resolution Electrical Mapping. *Obes Surg.* août 2017;27(8):1929-37.
32. Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M, Fichman S, Mazor A, Chen J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy--volume and pressure assessment. *Obes Surg.* sept 2008;18(9):1083-8.
33. Burgerhart JS, van Rutte PWJ, Edelbroek MAL, Wyndaele DNJ, Smulders JF, van de Meeberg PC, et al. Association Between Postprandial Symptoms and Gastric Emptying After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* févr 2015;25(2):209-14.
34. Trung VN, Yamamoto H, Furukawa A, Yamaguchi T, Murata S, Yoshimura M, et al. Enhanced Intestinal Motility during Oral Glucose Tolerance Test after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Preliminary Results Using Cine Magnetic Resonance Imaging. Yagihashi S, éditeur. *PLoS ONE.* 18 juin 2013;8(6):e65739.
35. Melissas J, Leventi A, Klinaki I, Perisinakis K, Koukouraki S, de Bree E, et al. Alterations of Global Gastrointestinal Motility After Sleeve Gastrectomy: A Prospective Study. *Ann Surg.* déc 2013;258(6):976-82.
36. Horowitz M, Cook DJ, Collins PJ, Harding PE, Hooper MJ, Walsh JF, et al. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. *Br J Surg.* nov 1982;69(11):655-7.
37. Nguyen NQ, Debreceni TL, Burgstad CM, Wishart JM, Bellon M, Rayner CK, et al. Effects of Posture and Meal Volume on Gastric Emptying, Intestinal Transit, Oral Glucose Tolerance, Blood Pressure and Gastrointestinal Symptoms After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* août 2015;25(8):1392-400.
38. Wang G, Agenor K, Pizot J, Kotler DP, Harel Y, Van Der Schueren BJ, et al. Accelerated gastric emptying but no carbohydrate malabsorption 1 year after gastric bypass surgery (GBP). *Obes Surg.* août 2012;22(8):1263-7.
39. Björklund P, Lönroth H, Fändriks L. Manometry of the Upper Gut Following Roux-en-Y Gastric Bypass Indicates That the Gastric Pouch and Roux Limb Act as a Common Cavity. *Obes Surg.* oct 2015;25(10):1833-41.
40. Dirksen C, Damgaard M, Bojsen-Møller KN, Jørgensen NB, Kielgast U, Jacobsen SH, et al. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* avr 2013;25(4):346-e255.
41. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant J-C, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *médecine/sciences.* mai 2016;32(5):461-9.
42. Helander HF, Fändriks L. The enteroendocrine "letter cells" – time for a new nomenclature? *Scand J Gastroenterol.* 30 nov 2011;47:3-12.
43. Shaw D. Intestinal mucosal atrophy and adaptation. *World J Gastroenterol.* 2012;18(44):6357.

44. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. nov 1999;117(5):1043-50.
45. Helmrath MA, Fong JJ, Dekaney CM, Henning SJ. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following a massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. janv 2007;292(1):G215-22.
46. Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, Chelikani PK, Zheng H, Berthoud H-R, et al. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions, and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg*. mai 2010;45(5):987-95.
47. Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell Metab*. mars 2016;23(3):547-53.
48. Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. nov 2009;297(5):G950-7.
49. Cavin J-B, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, et al. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. févr 2016;150(2):454-464.e9.
50. Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K, et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. mars 2005;288(3):G431-8.
51. Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, Wang M, Cluny NL, Bloom SR, et al. Gastric Bypass Increases Energy Expenditure in Rats. *Gastroenterology*. mai 2010;138(5):1845-1853.e1.
52. Mumphrey MB, Hao Z, Townsend RL, Patterson LM, Berthoud H-R. Sleeve Gastrectomy Does Not Cause Hypertrophy and Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism in Rats. *Obes Surg*. août 2015;25(8):1468-73.
53. Rigaud D. Rôle des hormones digestives et adipocytaires dans les troubles du comportement alimentaire. *Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr*. févr 2014;XVIII(1-2).
54. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev*. oct 2005;85(4):1131-58.
55. Wang Y, Liu J. Plasma Ghrelin Modulation in Gastric Band Operation and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. mars 2009;19(3):357-62.
56. Wang X, Liu H, Chen J, Li Y, Qu S. Multiple Factors Related to the Secretion of Glucagon-Like Peptide-1. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-11.
57. Cornu M, Yang J-Y, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-Like Peptide-1 Protects -Cells Against Apoptosis by Increasing the Activity of an Igf-2/Igf-1 Receptor Autocrine Loop. *Diabetes*. 1 août 2009;58(8):1816-25.
58. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes*. nov 2011;60(11):2775-86.

59. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 8 août 2002;418(6898):650-4.
60. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJB, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated Peptide YY Release in Obese Subjects Is Associated with Reduced Satiety. *Endocrinology*. janv 2006;147(1):3-8.
61. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. mars 2007;3(2):109-15.
62. Patrìti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery*. juill 2007;142(1):74-85.
63. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. août 2012;26(8):2231-9.
64. Maleckas A, Venclauskas L, Wallenius V, Lönroth H, Fändriks L. Surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Scand J Surg*. mars 2015;104(1):40-7.
65. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2683-93.
66. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes: *Ann Surg*. nov 2006;244(5):741-9.
67. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg*. août 2005;15(7):1024-9.
68. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 7 nov 2015;21(41):11804-14.
69. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. Alterations in Gut Hormones After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Prospective Clinical and Laboratory Investigational Study. *Ann Surg*. avr 2013;257(4):647-54.
70. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-YY Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: A Prospective, Double Blind Study. *Ann Surg*. mars 2008;247(3):401-7.
71. Tymitz K, Engel A, McDonough S, Hendy MP, Kerlakian G. Changes in Ghrelin Levels Following Bariatric Surgery: Review of the Literature. *Obes Surg*. janv 2011;21(1):125-30.

72. Carrasco F, Rojas P, Csendes A, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-fer K, et al. Changes in ghrelin concentrations one year after resective and non-resective gastric bypass: Associations with weight loss and energy and macronutrient intakes. *Nutrition*. juill 2012;28(7-8):757-61.
73. Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2006;91(5):1735-40.
74. Horton Moran, Ochs. *Principes de biochimie*. DeBoeck Universités. 1994. (Broché).
75. Lin AH-M, Hamaker BR, Nichols BL. Direct starch digestion by sucrase-isomaltase and maltase-glucoamylase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. nov 2012;55 Suppl 2:S43-45.
76. Vonk RJ, Hagedoorn RE, de Graaff R, Elzinga H, Tabak S, Yang YX, et al. Digestion of so-called resistant starch sources in the human small intestine. *Am J Clin Nutr*. août 2000;72(2):432-8.
77. Sim L, Quezada-Calvillo R, Sterchi EE, Nichols BL, Rose DR. Human intestinal maltase-glucoamylase: crystal structure of the N-terminal catalytic subunit and basis of inhibition and substrate specificity. *J Mol Biol*. 18 janv 2008;375(3):782-92.
78. Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ. Structure, biosynthesis, and glycosylation of human small intestinal maltase-glucoamylase. *J Biol Chem*. 25 déc 1988;263(36):19709-17.
79. Amiri M, Naim H. Characterization of Mucosal Disaccharidases from Human Intestine. *Nutrients*. 10 oct 2017;9(10):1106.
80. Quezada-Calvillo R, Sim L, Ao Z, Hamaker BR, Quaroni A, Brayer GD, et al. Luminal Starch Substrate “Brake” on Maltase-Glucoamylase Activity Is Located within the Glucoamylase Subunit. *J Nutr*. 4 janv 2008;138(4):685-92.
81. Ao Z, Quezada-Calvillo R, Sim L, Nichols BL, Rose DR, Sterchi EE, et al. Evidence of native starch degradation with human small intestinal maltase-glucoamylase (recombinant). *FEBS Lett*. 29 mai 2007;581(13):2381-8.
82. Quezada-Calvillo R, Robayo-Torres CC, Ao Z, Hamaker BR, Quaroni A, Brayer GD, et al. Luminal substrate « brake » on mucosal maltase-glucoamylase activity regulates total rate of starch digestion to glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2007;45(1):32-43.
83. Diaz-Sotomayor M, Quezada-Calvillo R, Avery SE, Chacko SK, Yan L-K, Lin AH-M, et al. Maltase-glucoamylase modulates gluconeogenesis and sucrase-isomaltase dominates starch digestion gluconeogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. déc 2013;57(6):704-12.
84. Nichols BL, Quezada-Calvillo R, Robayo-Torres CC, Ao Z, Hamaker BR, Butte NF, et al. Mucosal maltase-glucoamylase plays a crucial role in starch digestion and prandial glucose homeostasis of mice. *J Nutr*. avr 2009;139(4):684-90.
85. Rommel K, Böhmer R. Influence of secretin and cholecystokinin on maltase, sucrase and lactase in the jejunum of the rat. 1974;194-8.
86. Götze H, Adelson JW, Hadorn HB, Portmann R, Troesch V. Hormone-elicited enzyme release by the small intestinal wall. *Gut*. juin 1972;13(6):471-6.

87. Nordström C. Release of enteropeptidase and other brush-border enzymes from the small intestinal wall in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 7 déc 1972;289(2):367-77.
88. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem*. janv 1968;22(1):99-107.
89. McCarthy DM, Kim YS. Changes in Sucrase, Enterokinase, and Peptide Hydrolase after Intestinal Resection THE ASSOCIATION OF CELLULAR HYPERPLASIA AND ADAPTATION. *J Clin Invest*. 1 avr 1973;52(4):942-51.
90. Bochenek WJ, Narczewska B, Grzebieluch M. Effect of Massive Proximal Small Bowel Resection on Intestinal Sucrase and Lactase Activity in the Rat. *Digestion*. 1973;9(3):224-30.
91. Chaves M, Smith MW, Williamson RC. Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection. *Gut*. août 1987;28(8):981-7.
92. Weser E. Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in rat. 60(1).
93. Skagen DW. Mucosal Growth and Enzyme Activity during the Early Phase of Adaptation after Jejunal Bypass in the Rat. *Scand J Gastroenterol*. oct 1984;19(7):983-9.
94. Albert V, Young GP. Differentiation status of rat enterocytes after intestinal adaptation to jejunoileal bypass. *Gut*. déc 1992;33(12):1638-43.
95. Dudrick SJ, Daly JM, Castro G, Akhtar M. Gastrointestinal adaptation following small bowel bypass for obesity. *Ann Surg*. juin 1977;185(6):642-8.
96. Asp NG, Gudmand-Høyer E, Andersen B, Berg NO. Enzyme activities and morphological appearance in functioning and excluded segments of the small intestine after shunt operation for obesity. *Gut*. juill 1979;20(7):553-8.
97. Gleeson MH, Dowling RH, Peters TJ. Biochemical Changes in Intestinal Mucosa after Experimental Small Bowel by-Pass in the Rat. *Clin Sci*. déc 1972;43(6):743-57.
98. Iversen BM, Schjonsby H, Skagen DW, Solhaug JH. Intestinal adaptation after jejuno-ileal bypass operation for massive obesity. *Eur J Clin Invest*. 10 sept 1976;6(5):355-60.
99. Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care*. mars 1990;13(3):198-208.
100. Baud G, Raverdy V, Bonner C, Daoudi M, Caiazzo R, Pattou F. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. juill 2016;12(6):1206-12.
101. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*. janv 2003;89(01):3.
102. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. *Physiol Rev*. avr 2011;91(2):733-94.
103. Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. Rapid Upregulation of Sodium-Glucose Transporter SGLT1 in Response to Intestinal Sweet Taste Stimulation: *Ann Surg*. mai 2010;251(5):865-71.



104. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KSH, Ilegems E, Daly K, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci*. 18 sept 2007;104(38):15075-80.
105. Nguyen NQ, Debreceni TL, Bambrick JE, Chia B, Wishart J, Deane AM, et al. Accelerated Intestinal Glucose Absorption in Morbidly Obese Humans: Relationship to Glucose Transporters, Incretin Hormones, and Glycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2015;100(3):968-76.
106. Bihler I, Freund N. Sugar transport in the small intestine of obese hyperglycemic, fed and fasted mice. *Diabetologia*. oct 1975;11(5):387-93.
107. Osswald C, Baumgarten K, Stumpel F, Gorboulev V, Akimjanova M, Knobloch K-P, et al. Mice without the Regulator Gene Rsc1A1 Exhibit Increased Na<sup>+</sup>-D-Glucose Cotransport in Small Intestine and Develop Obesity. *Mol Cell Biol*. 1 janv 2005;25(1):78-87.
108. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. févr 2002;282(2):G241-8.
109. Balakrishnan A, Stearns AT, Rounds J, Irani J, Giuffrida M, Rhoads DB, et al. Diurnal rhythmicity in glucose uptake is mediated by temporal periodicity in the expression of the sodium-glucose cotransporter (SGLT1). *Surgery*. juin 2008;143(6):813-8.
110. Abbasi NN, Purslow PP, Tosh SM, Bakovic M. Oat β-glucan depresses SGLT1- and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). *Nutr Res N Y N*. 2016;36(6):541-52.
111. Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The Role of SGLT1 and GLUT2 in Intestinal Glucose Transport and Sensing. *Alemany M, éditeur. PLoS ONE*. 26 févr 2014;9(2):e89977.
112. Gorboulev V, Schurmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, et al. Na<sup>+</sup>-D-glucose Cotransporter SGLT1 is Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion. *Diabetes*. 1 janv 2012;61(1):187-96.
113. Moriya R, Shirakura T, Ito J, Mashiko S, Seo T. Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. déc 2009;297(6):E1358-1365.
114. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding Z-M, Smith M, Greer J, et al. Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 15 janv 2013;304(2):E117-30.
115. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
116. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2018;140:118-28.
117. Stein P, Berg JK, Morrow L, Polidori D, Artis E, Rusch S, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism*. oct 2014;63(10):1296-303.

118. Soták M, Marks J, Unwin RJ. Putative tissue location and function of the SLC5 family member SGLT3: Developments in SGLT3 biology. *Exp Physiol.* 1 janv 2017;102(1):5-13.
119. Mastaitis JW, Wurmbach E, Cheng H, Sealfon SC, Mobbs CV. Acute induction of gene expression in brain and liver by insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes.* avr 2005;54(4):952-8.
120. Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem.* 8 déc 1995;270(49):29083-9.
121. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* avr 2013;1835(2):164-9.
122. Leturque A. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* mai 2009;
123. Tobin V, Le Gall M, Fioramonti X, Stolarczyk E, Blazquez AG, Klein C, et al. Insulin Internalizes GLUT2 in the Enterocytes of Healthy but Not Insulin-Resistant Mice. *Diabetes.* mars 2008;57(3):555-62.
124. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes.* oct 2005;54(10):3056-62.
125. Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. Sugar Absorption in the Intestine: The Role of GLUT2. *Annu Rev Nutr.* août 2008;28(1):35-54.
126. Gouyon F, Caillaud L, Carrière V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, et al. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol.* nov 2003;552(3):823-32.
127. Stumpel F, Burcelin R, Jungermann K, Thorens B. 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. *Proc Natl Acad Sci.* 25 sept 2001;98(20):11330-5.
128. Schmitt CC, Aranas T, Viel T, Chateau D, Le Gall M, Waligora-Dupriet A-J, et al. Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis. *Mol Metab.* janv 2017;6(1):61-72.
129. Naftalin RJ. Does apical membrane GLUT2 have a role in intestinal glucose uptake? F1000Research [Internet]. 12 déc 2014 [cité 23 mai 2018]; Disponible sur: <http://f1000research.com/articles/3-304/v1>
130. Corpe CP, Basaleh MM, Affleck J, Gould G, Jess TJ, Kellett GL. The regulation of GLUT5 and GLUT2 activity in the adaptation of intestinal brush-border fructose transport in diabetes. *Pflugers Arch.* juin 1996;432(2):192-201.
131. Ussar S, Haering M-F, Fujisaka S, Lutter D, Lee KY, Li N, et al. Regulation of Glucose Uptake and Enteroendocrine Function by the Intestinal Epithelial Insulin Receptor. *Diabetes.* avr 2017;66(4):886-96.
132. Nguyen NQ, Debreceni TL, Bambrick JE, Chia B, Deane AM, Wittert G, et al. Upregulation of intestinal glucose transporters after Roux-en-Y gastric bypass to prevent carbohydrate malabsorption: Gut Glucose Transporter Changes in RYGB. *Obesity.* oct 2014;22(10):2164-71.

133. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, et al. Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism and Glycemic Control in Rats After Gastric Bypass. *Science*. 26 juill 2013;341(6144):406-10.
134. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of Gastric Bypass and Gastric Banding on Glucose Kinetics and Gut Hormone Release. *Obesity*. févr 2008;16(2):298-305.
135. Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and  $\beta$  cell function. *J Clin Invest*. 3 déc 2012;122(12):4667-74.
136. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring After Surgical Treatment of Obesity by Gastric Bypass. *Diabetes Technol Ther*. juin 2011;13(6):625-30.
137. Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst JJ, Astiarraga B, Baldi S, et al. Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Meal Disposal and  $\beta$ -Cell Function in Diabetic and Nondiabetic Patients. *Diabetes*. 1 nov 2013;62(11):3709-17.
138. Vaurs C.  $\beta$ -cell pancreatic dysfunction plays a role in hyperglycemic peaks observed after gastric bypass surgery of obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. mai 2016;
139. Tramunt B. Impact of Carbohydrate Content and Glycemic Load on Postprandial Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. oct 2015;
140. Jiménez A, Ceriello A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana-Masclans J, Vidal J. Remission of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy Is Associated With a Distinct Glycemic Profile: *Ann Surg*. févr 2015;261(2):316-22.
141. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, Zachari E, Bargiota A, Zacharoulis D, et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. oct 2012;22(10):1600-6.
142. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in Glucose Metabolism After Bariatric Surgery: Comparison of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Prospective Randomized Trial. *Ann Surg*. août 2009;250(2):234-41.
143. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2017;18(1):68-85.
144. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: A review of current findings. *Diabetes Metab*. sept 2011;37(4):274-81.
145. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, Svensson E, Richelsen B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg*. oct 2016;12(8):1562-8.
146. Kalarchian MA, King WC, Devlin MJ, White GE, Marcus MD, Garcia L, et al. Surgery-related gastrointestinal symptoms in a prospective study of bariatric surgery patients: 3-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. sept 2017;13(9):1562-71.

147. Ramadan M, Loureiro M, Laughlan K, Caiazzo R, Iannelli A, Brunaud L, et al. Risk of Dumping Syndrome after Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: Early Results of a Multicentre Prospective Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-5.
148. Lawaetz O, Blackburn AM, Bloom SR, Aritas Y, Ralphs DN. Gut hormone profile and gastric emptying in the dumping syndrome. A hypothesis concerning the pathogenesis. *Scand J Gastroenterol.* janv 1983;18(1):73-80.
149. Sirinek KR, O'Dorisio TM, Howe B, McFee AS. Neurotensin, vasoactive intestinal peptide, and Roux-en-Y gastrojejunostomy. Their role in the dumping syndrome. *Arch Surg Chic Ill* 1960. mai 1985;120(5):605-9.
150. Roslin MS, Oren JH, Polan BN, Damani T, Brauner R, Shah PC. Abnormal glucose tolerance testing after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* janv 2013;9(1):26-31.
151. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* oct 2015;16(10):843-56.
152. Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia.* oct 1998;41(10):1180-6.
153. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti M-E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2018;103(8):2815-26.
154. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* juill 2008;4(4):492-9.
155. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* nov 2010;53(11):2307-11.
156. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy: Postsurgical Hypoglycemic Symptoms. *Obesity.* mai 2015;23(5):1079-84.
157. Hanaire H, Dubet A, Chauveau M-E, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, et al. Usefulness of Continuous Glucose Monitoring for the Diagnosis of Hypoglycemia after a Gastric Bypass in a Patient Previously Treated for Type 2 Diabetes. *Obes Surg.* janv 2010;20(1):126-9.
158. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous Glucose Monitoring for Evaluation of Glycemic Excursions after Gastric Bypass. *J Obes.* 2011;2011:1-7.
159. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* mai 2015;11(3):564-9.
160. Abrahamsson N, Eden Engstrom B, Sundbom M, Karlsson FA. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol.* 2 juin 2015;173(1):91-100.
161. Sarwar H, Chapman WH, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ, Pories WJ, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass: The BOLD Experience. *Obes Surg.* juill 2014;24(7):1120-4.

162. Vaurs C. Post-prandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism*. mars 2016;
163. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2007;92(12):4678-85.
164. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. mars 2014;146(3):669-680.e2.
165. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2014;99(6):2008-17.
166. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, et al. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg*. nov 2016;264(5):878-85.
167. Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obes Silver Spring Md*. oct 2015;23(10):2046-52.
168. Abrahamsson N, Börjesson JL, Sundbom M, Wiklund U, Karlsson FA, Eriksson JW. Gastric Bypass Reduces Symptoms and Hormonal Responses in Hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;65(9):2667-75.
169. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Mol Metab*. mars 2018;9:15-27.
170. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, Dewulf D, Holvoet L, Piessevaux H, et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2009;7(4):432-7.
171. van der Kleij FG, Vecht J, Lamers CB, Masclee AA. Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol*. déc 1996;31(12):1162-6.
172. Suhl E, Anderson-Haynes S-E, Mulla C, Patti M-E. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg*. mai 2017;13(5):888-96.
173. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-Gastric Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Fructose is a Carbohydrate Which Can Be Safely Consumed. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2015;100(8):3097-102.
174. Ritz P, Vaurs C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of Acarbose and Dietary Modifications to Limit Glycemic Variability Following Roux-en-Y Gastric Bypass as Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. août 2012;14(8):736-40.
175. Deloose E, Bisschops R, Holvoet L, Arts J, De Wulf D, Caenepeel P, et al. A pilot study of the effects of the somatostatin analog pasireotide in postoperative dumping syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. juin 2014;26(6):803-9.

176. Craig CM, Liu L-F, Deacon CF, Holst JJ, McLaughlin TL. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. mars 2017;60(3):531-40.
177. Abrahamsson N, Engstrom BE, Sundbom M, Karlsson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol*. 21 oct 2013;169(6):885-9.
178. Laguna Sanz AJ, Mulla CM, Fowler KM, Cloutier E, Goldfine AB, Newswanger B, et al. Design and Clinical Evaluation of a Novel Low-Glucose Prediction Algorithm with Mini-Dose Stable Glucagon Delivery in Post-Bariatric Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. févr 2018;20(2):127-39.
179. Pirnay F, Lacroix M. Glucose oxidation during exercise evaluated with naturally labeled <sup>13</sup>C-glucose. *43:258-61*.
180. Sabban F. Un aliment sain dans un corps sain : perspectives historiques. Presse universitaire François Rabelais. 2007. (Deuxième colloque de l'Institut Européen d'Histoire et des Cultures d'Alimentation).
181. Normand S, Pachiaudi C, Khalfallah Y, Guilluy R, Mornex R, Riou JP. <sup>13</sup>C appearance in plasma glucose and breath CO<sub>2</sub> during feeding with naturally <sup>13</sup>C-enriched starchy food in normal humans. *Am J Clin Nutr*. févr 1992;55(2):430-5.
182. Fujita Y, Kojima H, Hidaka H, Fujimiya M, Kashiwagi A, Kikkawa R. Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats. *Diabetologia*. 23 nov 1998;41(12):1459-66.
183. Royston P. Statistical tables for the design of clinical trials david machin and Michael J. Campbell, Blackwell scientific publications, Oxford, 1987. no. of pages: XI + 210. price: £30. *Stat Med*. déc 1988;7(12):1307-1307.
184. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: Comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2006;72(3):298-301.
185. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. mars 1992;41(3):368-77.
186. Breda E, Cavaghan MK, Toffolo G, Polonsky KS, Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*. janv 2001;50(1):150-8.
187. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of  $\beta$ -cell function: modeling analysis in normal subjects. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. déc 2002;283(6):E1159-66.
188. Brynes AE, Frost GS, Edwards CM, Ghatei MA, Bloom SR. Plasma glucagon-like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) response to liquid phase, solid phase, and meals of differing lipid composition. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mai 1998;14(5):433-6.
189. Milton JE, Sananthanan CS, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Frost GS. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide response to low versus high glycaemic index preloads in overweight subjects with and without type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. déc 2007;61(12):1364-72.

190. O'Donovan DG, Doran S, Feinle-Bisset C, Jones KL, Meyer JH, Wishart JM, et al. Effect of Variations in Small Intestinal Glucose Delivery on Plasma Glucose, Insulin, and Incretin Hormones in Healthy Subjects and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2004;89(7):3431-5.

## **ETUDE DE LA DIGESTION DES AMIDONS AVANT ET APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE**

---

### **RESUME :**

Chez certains patients opérés de chirurgie bariatrique, il est observé l'apparition de pics hyperglycémiques post prandiaux très précoces, intenses et fugaces, après ingestion de glucides de forme simple ou plus complexe. Il n'existe pas d'étude ayant comparé la vitesse d'apparition dans la circulation systémique de glucose exogène après ingestion de glucides complexes sous forme d'amidons avant et après chirurgie bariatrique.

Il s'agit d'une étude expérimentale prospective de physiologie, monocentrique toulousaine, comparant la cinétique de digestion des amidons en utilisant l'isotope naturel  $^{13}\text{C}$  du glucose présent naturellement dans le maïs avant et 3 mois après chirurgie bariatrique de By Pass Gastrique (BPG) ou Sleeve Gastrectomie (SG). Les objectifs secondaires sont de comparer avant et après chirurgie le temps d'absorption du glucose après un repas ne contenant que du sirop de glucose marqué, et les paramètres de sécrétion endogène d'insuline en fonction de la forme des hydrates de carbone.

Au 08/10/18, 6 patients ont été inclus donc 5 SG. Les résultats préliminaires montrent que l'apparition du  $^{13}\text{C}$  après ingestion d'amidon de maïs est plus précoce après la chirurgie, traduisant un temps de digestion accéléré, sans atteindre la significativité.

Les résultats préliminaires sont en faveur d'un temps de digestion accéléré après ingestion de glucides complexes. L'objectif pratique serait l'utilisation de l'indicateur « temps de digestion » comme critère de jugement dans de potentielles futures études évaluant des thérapeutiques visant à diminuer les pics hyperglycémiques des patients opérés.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Starch digestion before and after bariatric surgery

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** chirurgie bariatrique, sleeve gastrectomie, by-pass gastrique, digestion, glucides complexes, pics hyperglycémiques post-prandiaux

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Pr Patrick RITZ