Thèse de doctorat d'université

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE - Discipline : Physiologie

Présentée par

Camille Marciniak

Rôle des anses intestinales dans les effets métaboliques du *gastric bypass* : apport du modèle porcin

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2021

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Anne Tailleux

Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Bertrand Cariou

Madame le Docteur Maude Le Gall

Examinateurs :

Madame le Professeur Blandine Laferrère

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur François Pattou

Remerciements

A mon Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur François Pattou

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne

Hôpital Claude Huriez- CHU de Lille

Unité INSERM 1190- EGID- Université Lille

Je vous remercie de m'avoir suggéré ce travail et de m'avoir fait confiance pour sa réalisation. Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre enseignement, votre rigueur, votre curiosité scientifique et votre soutien ces dernières années, ainsi que pour l'opportunité de travailler à vos côtés pour les années à venir. Soyez assuré de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Bertrand Cariou

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Directeur de l'Institut du Thorax

Département d'Endocrinologie

CHU de Nantes

Laboratoire INSERM 1087- Université de Nantes

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

Madame le Docteur Maude Le Gall

Directrice de Recherche

Laboratoire INSERM U1149 – Université de Paris

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

Madame le Professeur Blandine Laferrère

Professor of Medicine

Endocrine Division

Columbia University College of Physicians and Surgeons

New York Obesity Nutrition Research Center

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du Jury de cette thèse. Soyez assurée de ma gratitude pour votre soutien, vos conseils et votre enseignement tout au long de la réalisation de ce travail.

Madame le Professeur Anne Tailleux

Professeur des Universités

Laboratoire INSERM U1011 – Université de Lille

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du Jury de cette thèse. Soyez assurée de ma gratitude pour votre soutien, vos conseils et votre enseignement tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci à toute l'équipe de l'U1190 pour leur accueil, leur gentillesse et leur soutien tout au long de ce travail.

Merci à toute l'équipe du DHURE 2 (Audrey, Louis, Pauline) et du DHURE 1 (Arnold, Martin, Michel, Franck) pour leur accueil, leur soutien et leur implication tout au long de ce travail, qui aurait été impossible sans eux.

Merci aux membres de l'équipe de l'U1011 (Oscar Chavez Talavera, Anne Tailleux, Emmanuelle Vallez, Sophie Lestavel, Bart Staels) et du PSM (Amandine Descat, Mostafa Kouach et Jean Francois Goossens) qui ont participé à ce travail.

Merci à tous ceux qui m'ont permis de faire avancer et d'enrichir ce travail : Alix, Lorea, Thomas, Valery, Robert, Vincent, Mathilde, Mehdi, mes collègues du service de chirurgie générale et endocrinienne, et tous ceux que j'oublie.

Merci à mon père de m'avoir donné le goût de la recherche et à Steve pour m'avoir épaulé tout au long de ce parcours.

A Steve, ma famille, mes proches et mes amis, merci pour votre amour, votre soutien sans faille, votre patience, et vos encouragements.

Table des matières

Table des matières....1
Abréviations....4
Avant Propos....6
Introduction....7
I. Physiopathologie de l'absorption intestinale....8
A. Anatomie de l'appareil digestif haut....8
1. Estomac....8
a. Macroscopie....8
b. Microscopie....8
c. Sécrétions....9
2. Intestin grêle....12
a. Macroscopie....12
b. Microscopie....12
c. Sécrétions....13
3. Le pancréas....14
a. Anatomie....14
b. Sécrétions....15
c. Pathologie : l'insulinorésistance....17
4. Le système biliaire....21
a. L'appareil sécrétoire biliaire....21
b. La formation de la bile....21
c. Synthèse des acides biliaires....23
d. Cycle entérohépatique....25
B. Absorption intestinale....27
1. Physiologie....27
a. Carbohydrates....27
b. Acides aminés....28
c. Lipides....30
2. Pathologie : l'insuffisance intestinale....32
II. La régulation de la prise alimentaire....33
A. Physiologie....33
1. La balance faim et satiété....33
2. L'axe intestin cerveau....34

B. Glucagon-like peptide 1 35
1. Les effets du GLP-1 36
a. Au niveau pancréatique 37
b. Au niveau du tube digestif 38
c. Régulation de la prise alimentaire 39
d. Au niveau des autres tissus 41
2. La régulation de la sécrétion intestinale de GLP-1 41
C. Pathologie liée à une dysrégulation de la prise alimentaire : l'obésité 42
III. Chirurgie bariatrique : le cas du *gastric bypass* 43
A. Introduction sur la chirurgie bariatrique 43
1. La chirurgie bariatrique 43
2. La chirurgie métabolique 45
B. Procédures de court-circuit (*bypass*) 45
1. Définitions 45
2. Gastric bypass 46
3. Techniques malabsorptives 48
a. Diversion biliopancréatique 49
b. Duodenal switch 49
c. Single anastomosis duodeno ileal – switch with sleeve 49
d. Distal gastric bypass 50
IV. Effets métaboliques du *gastric bypass* et mécanismes d'actions 52
A. Effets métaboliques 53
1. Poids 53
2. Comorbidités métaboliques cliniques 53
3. Insulinosensibilité 54
B. Mécanismes d'action 54
1. Mécanismes imputés aux anses 54
a. Anse alimentaire 54
b. Anse biliaire 57
c. Anse commune 58
d. Ratio anse alimentaire/anse commune 60
2. Autres mécanismes 60
a. Satiété précoce 60
b. Restriction calorique 61
c. Détection duodénojéjunale des nutriments 61

V. Le modèle porcin 62
A. Le miniporc Gottïngen 62
1. Origine 62
2. Utilisation en recherche 62
B. Anatomophysiologie comparative du tube digestif 62
1. Tube digestif 62
2. Acides biliaires 64
VI. Objectifs 65
Approches méthodologiques et résultats 67
I. Article 1: Bile and sodium trafficking in the biliary limb after Roux-en-Y gastric bypass 68
II. Article 2: Characterization of one anastomosis gastric bypass and the impact of the biliary and common limbs on bile acid and postprandial glucose metabolism in a minipig model. 73
III. Article 3: Differential Unfolded Protein Response in skeletal muscle from non-diabetic glucose tolerant or intolerant patients with obesity before and after bariatric surgery 107
Discussion et perspectives 126
Références bibliographiques 137

Abréviations

AA : anse alimentaire
AAT : anse alimentaire totale
AB : anse biliaire
ABCG : *ATP-binding cassette*
AC : anse commune
Ach : acetylcholine
AE2 : *anion exchanger 2*
AG : acide gras
AgRP : *agouti-related protein*
AP : area postrema
ARC : noyau arqué
ASBT : *Apical sodium- dependent BA transporter*
ATF6 : *activating transcription factor 6*
BACS : *Bile acid-coenzyme A synthase*
BAAT : *Bile acid N-acetyltransferase*
BIP : *Binding immunoglobulin protein*
BPD : diversion biliopancréatique
BPD/DS : BPD avec *duodenal switch*
BSEP : Bile salt export pump
CA : acide cholique
CART : *cocaine and amphetamine-regulated transcript*
CaSR *: calcium sensing receptor*
CCK : cholecysteokinine
CCK1 : *cholecystokinine A receptor*
CDCA : acide chénodéoxycholique
CYP7A1 : cholestérol 7- alpha hydroxylase
CYP7B1 : 25-hydroxycholesterol 7-alpha-hydroxylase
CYP8B1 : stérol 12-alpha-hydroxylase
CYP27A1 : stérol 27-hydroxylase
DT2 : diabète de type 2
ECL : cellule enterochromafine-*like*
EPAC : *exchange proteins directly activated by cAMP*
FABP : *fatty acid binding protein*
FFAR : *free fatty acid receptor*
FXR : *farnesoid X receptor*
GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*
GLP-1 : *glucagon-like peptide 1*
GLP-2 : *glucagon-like peptide 2*
GLUT : *glucose transport protein*
GPCR : récepteur couplé aux protéines G
GRP : *gastrin releasing peptide*
HAS : Haute Autorité de Santé

HCA : acide hyocholique
IMC : indice de masse corporelle
IP_3 : inositol triphosphate
IRE1 : *Inositol-Requiring Enzyme 1*
JNK : *c-Jun N-terminal kinase*
LBP : *lipid binding protein*
LCA : acide lithocholique
MRP2 : *multidrug resistance-associated protein 2*
NASH : stéatohépatite non alcoolique
NHE3 : *sodium hydrogen exchanger 3*
NPC1L1 : *Niemann-Pick C1-Like 1*
NPY : neuropeptide Y
NTCP : *Na+ taurocholate co-transporting polypeptide*,
NTS : noyau du tractus solitaire
OAGB : *One anastomosis gastric bypass*,
OAT : *organic anion transporter*
OATP : *organic anion transporting polypeptide*,
OSTalpha-OSTbeta : *Organic solute transporter alpha-beta*
Oxy : oxyntomoduline
PepT1 : *peptide transporter 1*
PERK : *protein kinase R-like ER kinase*
PKA : protéine kinase A
POMC : proopiomelanocortine
PP : polypeptide pancréatique
PTP1B : Protein Tyrosine Phosphatase 1B
PVN : noyau paraventriculaire
PYY : peptide YY
RAA/C : ratio anse alimentaire / anse commune
RE : réticulum endoplasmique
ROS : espèces réactives de l'oxygene
RYGB : Roux-en-Y *gastric bypass*
RYR : récépteur de la ryanodine
SADI-S *: single anastomosis duodeno ileal – switch*
SAHOS : syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil
SFO : organe sous-fornical
SGLT1 : *sodium/glucose cotransporter 1*
SULT : sulfotransférases
TGR5 : *Takeda G protein-coupled receptor*
UDCA : acide ursodéoxycholique
UGT : UDPglucuronosyltransférases
UPR : *Unfolded Protein Response*
VIP : *vasointestinal peptide*

Avant Propos

La chirurgie bariatrique s'est largement répandue depuis plus de 20 ans et a transformé la prise en charge de l'obésité et de ses comorbidités métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension, syndrome d'apnée du sommeil, stéatohépatite non alcoolique). Ses effets sont bien supérieurs à ceux du traitement médical. Les mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique sont cependant incomplètement compris. L'existence de nombreuses procédures, aux principes de fonctionnement variés, ne facilite pas leur compréhension. L'étude des mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique a fait apparaître le tube digestif comme un acteur clé, impliqué dans la régulation de la prise alimentaire mais également l'homéostasie glucidique. Dans le *gastric bypass*, procédure la plus efficace et l'une des plus réalisées, l'anatomie du tube digestif est profondément remaniée avec la création de deux segments distincts où circulent d'un côté les nutriments, de l'autre côté les sécrétions digestives et un troisième segment où les nutriments et les sécrétions digestives se rencontrent. Par tâtonnement, la procédure a évolué avec le temps en modulant la longueur de l'une ou l'autre de ces anse (toujours aux dépens des autres, l'intestin étant un continuum fini), soulevant de nouvelles questions. De nombreux mécanismes d'action semblent être impliqués après *gastric bypass*. Comprendre comment chacune de ces anses module les effets du *gastric bypass* permettrait une meilleure connaissance de ses effets et, à terme, une personnalisation de la procédure en fonction des comorbidités du patient. Plusieurs grands mécanismes ont été évoqués pour expliquer les effets du gastric bypass (restriction calorique, diversion biliaire, hypermétabolisme de l'anse alimentaire, …). Dans ce travail, nous nous focaliserons sur l'absorption intestinale.

Introduction

I. Physiopathologie de l'absorption intestinale

A. Anatomie de l'appareil digestif haut

L'appareil digestif haut comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, les voies biliaires et le pancréas. Nous nous concentrerons sur l'anatomie et le fonctionnement des segments modifiés par le montage du *gastric bypass* (estomac, intestin grêle, voies biliaires et pancréas).

1. Estomac

a. Macroscopie

L'estomac est un viscère creux en continuité avec l'œsophage et dont les fonctions sont le stockage et la digestion du bol alimentaire. Une fois digéré, le bol alimentaire est progressivement libéré dans le duodénum afin de favoriser l'absorption des nutriments. Sur le plan anatomique, il comprend, chez l'Homme : le cardia, le fundus, le corps, l'antre et le pylore (Figure 1.A). Le cardia, avec son sphincter, forme une valve anti-reflux naturelle qui empêche le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage lors des contractions de l'estomac. Le fundus et le corps forment une poche extensible lors de l'ingestion d'aliments. L'antre est la zone distale de l'estomac, située en amont du pylore, le sphincter régulant le passage du bol alimentaire digéré dans le duodénum. La paroi gastrique est constituée d'une muqueuse dont les replis délimitent des glandes et des cryptes, d'une sous-muqueuse, d'une musculeuse et d'une séreuse (Figure 1.B)[1].

b. Microscopie

Les glandes de la muqueuse gastrique diffèrent selon les zones de l'estomac. Les glandes du cardia sont bordées de cellules à mucus, dont la production permet la protection de la muqueuse gastrique des sécrétions acides nécessaires à la digestion. Les glandes fundiques (Figure 1.C) contiennent 4 types cellulaires[1] : les cellules à mucus, les cellules

pariétales (ou bordantes), qui sécrètent l'HCl et le facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 ; les cellules principales, qui sécrètent le pepsinogène, proenzyme inactif impliqué dans la digestion ; et les cellules endocrines (Tableau 1). Les glandes pyloriques (Figure 1.D), localisées au niveau de l'antre comprennent : des cellules à mucus, des cellules principales et des cellules endocrines (Tableau 1).

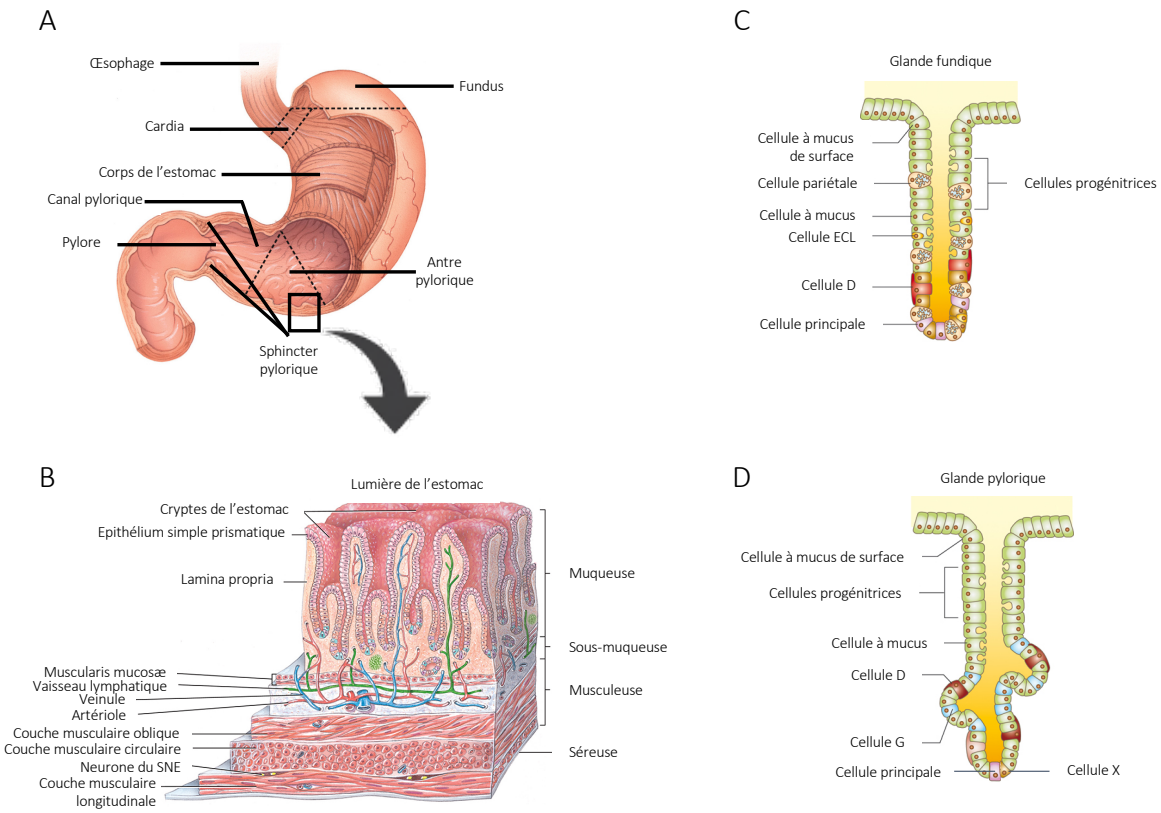


Figure 1. Anatomie de l'estomac. A) Macroscopie, B) Composition de la paroi gastrique, C) Glande fundique, D) Glande pylorique. (Modifié d'après Tortora *et al.*[2] et Bado *et al.*[1]).

c. Sécrétions

L'estomac présente une sécrétion mixte : une sécrétion exocrine, qui est impliquée dans la digestion, et une sécrétion endocrine, impliquée, entre autres, dans la prise alimentaire[3].

Cellule	Organe	Zone	Sécrétion
G	estomac >>duodénum	antre	gastrine
D	estomac, intestin	ubiquitaire	somatostatine
P	estomac	antre, fundus	leptine
A	estomac	fundus *	glucagon
EC	ubiquitaire	ubiquitaire	sérotonine
I	intestin	duodénum, jéjunum	cholécystokinine, sérotonine
K	intestin	duodénum, jéjunum	GIP, sérotonine
L	intestin, colon	iléon>>jéjunum	GLP-1; GLP2; PYY; GIP; oxyntomoduline; sérotonine
X/A-*like*	estomac>>intestin	Fundus>>antre	ghréline
S	intestin	duodénum, jéjunum	sécrétine
M	intestin	duodénum, jéjunum	motiline
N	intestin	jéjunum	neurotensine
PP	intestin	duodénum*	polypeptide pancréatique
ECL	estomac	fundus	histamine

Tableau 1. Tableau récapitulatif des différents types de cellules endocrines du tube digestif, leur localisation et leur sécrétion. * chez le nouveau-né et le fœtus (Modifié d'après Latorre *et al.*[4] et Solcia *et al.*[5]*)*.

i. Sécrétion gastrique exocrine

Les sécrétions gastriques, dont le débit est estimé à 1,5 à 2L par jour, contiennent de l'eau, des électrolytes, des mucoprotéines, des enzymes protéolytiques et le facteur intrinsèque[1]. Les enzymes protéolytiques naissent de l'activation du pepsinogène à des pH inférieurs à 5,6, obtenus par la sécrétion active d'H^+ par les cellules pariétales. Cette sécrétion acide est un mécanisme finement régulé par l'intermédiaire des cellules endocrines gastriques (Figure 2).

ii. Sécrétion gastrique endocrine

Au niveau de l'estomac, plusieurs types de cellules endocrines sont retrouvés (Tableau 1). Les cellules G, qui sécrètent la gastrine, sont localisées principalement dans l'estomac au niveau de l'antre, mais sont également retrouvées au niveau du duodénum en moindre quantité[4]. La gastrine régule l'action sécrétoire gastrique (HCl, pepsinogène, facteur intrinsèque) et extragastrique (sécrétions pancréatiques et biliaires) et a un rôle trophique sur

la muqueuse gastrique[1]. Les cellules D, qui sécrètent la somatostatine, sont ubiquitaires dans l'estomac et le tube digestif. La somatostatine inhibe la sécrétion de gastrine des cellules G par voie paracrine. Elle agit également sur les cellules pariétales pour inhiber la sécrétion acide. La ghréline, sécrétée par les cellules X/A-*like*, principalement au niveau du fundus, est une hormone orexigène qui participe à la régulation de la prise alimentaire[6] (cf. paragraphe II). La leptine, autre hormone impliquée dans la régulation de la prise alimentaire et majoritairement sécrétée par le tissu adipeux viscéral, est sécrétée en faible quantité dans l'estomac au niveau des cellules P[7]. L'histamine, sécrétée par les cellules entérochromaffines-*like* (ECL) du fundus, stimule la sécrétion acide des cellules pariétales.

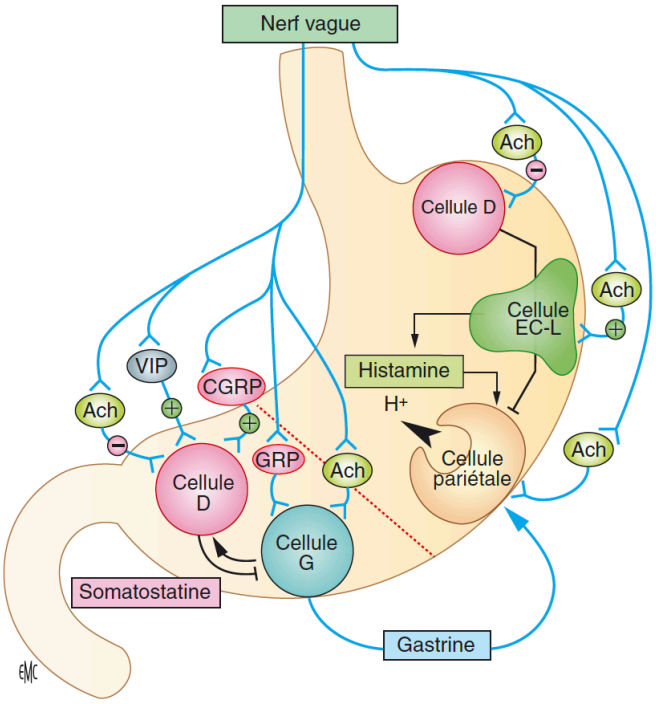


Figure 2. Régulation physiologique de la sécrétion acide gastrique. Ach: acetylcholine, GRP: *gastrin releasing peptide*, VIP: *vasointestinal peptide*, ECL: cellule enterochromafine-*like*. (D'après Bado *et al.*[1]).

2. Intestin grêle

a. Macroscopie

L'intestin grêle, en continuité avec l'estomac et le cæcum, comprend le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Le duodénum est la partie fixe proximale de l'intestin grêle, en continuité avec l'estomac avant de donner le jéjunum. Long d'une vingtaine de centimètres, il est divisé en 4 portions (D1 à D4) (Figure 3.A). Il reçoit d'une part, le bol alimentaire digéré mélangé aux sécrétions gastriques à travers le pylore, et d'autre part, les sécrétions pancréatiques et biliaires à travers la papille au niveau du D2. Le jéjunum et l'iléon constituent la partie mobile de l'intestin grêle, qui mesure en moyenne 6m chez l'Homme. La paroi intestinale comprend la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse, la sous-séreuse et la séreuse. La muqueuse et la sous-muqueuse forment des plis circulaires, permettant de multiplier par 5 la surface intestinale (Figure 3.B). La muqueuse forme des replis appelés villosités intestinales, qui augmentent d'un tiers la surface intestinale. Entre les villosités, l'épithélium s'invagine pour former les glandes de Lieberkühn, entité fonctionnelle de l'intestin.

b. Microscopie

Les glandes de la muqueuse intestinale comportent 6 types cellulaires[8] (Figure 3.C) : les entérocytes, impliqués dans l'absorption, dont les extensions cytoplasmiques appelées microvillosités(Figure 3.C), à l'origine de la bordure en brosse, permettent d'augmenter encore la surface intestinale ; les cellules en gobelet, qui sécrètent du mucus ; les cellules de Paneth et les cellules Tuft qui jouent un rôle dans l'immunité de la barrière intestinale ; les cellules endocrines (Tableau 1) et les cellules souches, localisées au fond des cryptes et qui permettent l'entretien de l'épithélium avec un renouvellement rapide de celui-ci (tous les 4 à 5 jours). Au niveau des cryptes duodénales sont aussi retrouvées des glandes tubulaires spiralées, les glandes de Brünner, qui sécrètent du mucus alcalin.

c. Sécrétions

L'épithélium intestinal sécrète d'une part, du mucus par les cellules en gobelet et les glandes de Brünner dans le duodénum, et d'autre part des entérohormones par les cellules endocrines (Tableau1)[3].

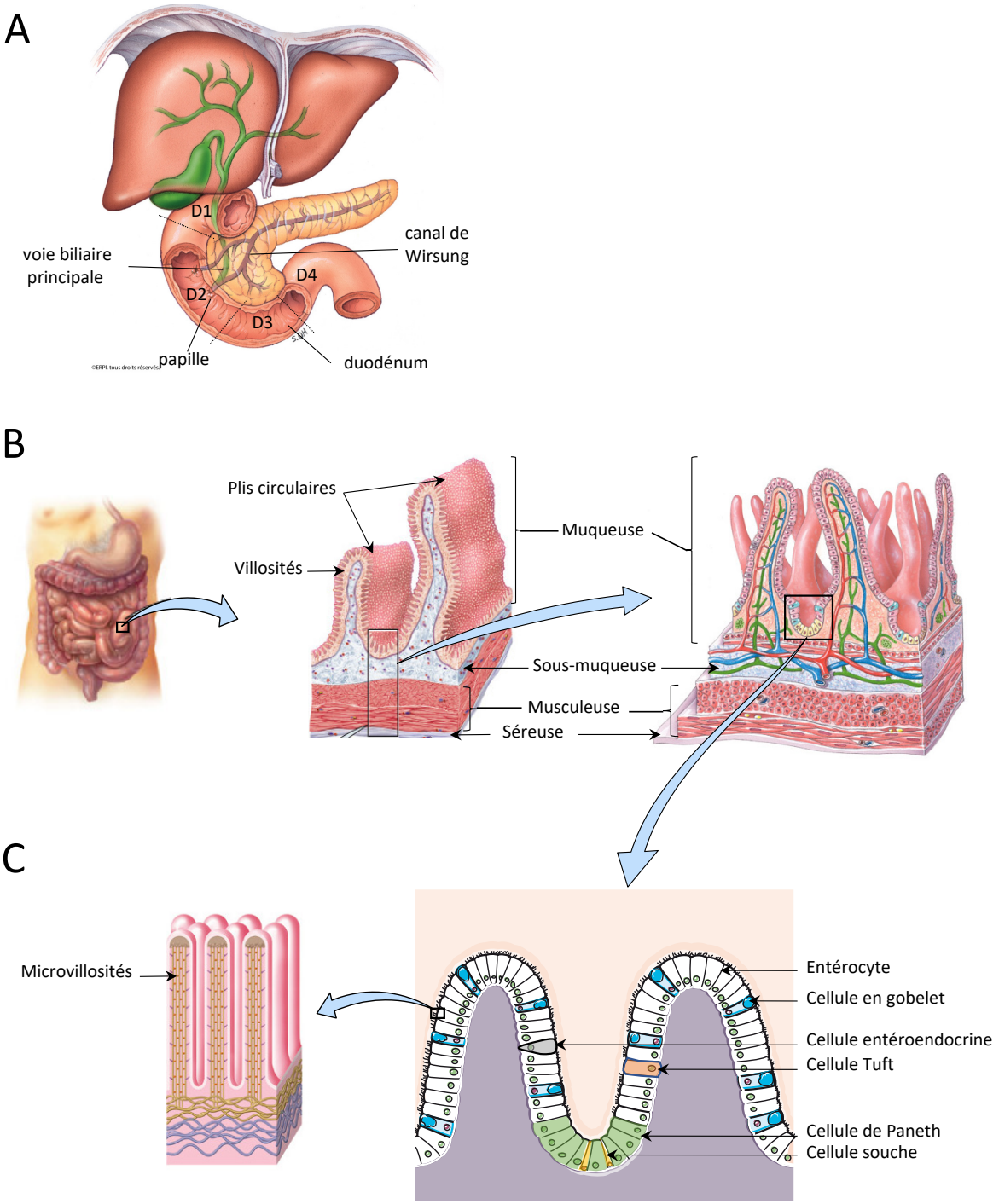


Figure 3. Anatomie de l'intestin grêle. A) Duodénum, B) A l'échelle macroscopique, C) A l'échelle microscopique (Modifié d'après Tortora *et al.*[2] et Seeley *et al.*[8] .)

i. Au niveau du duodénum et du jéjunum

La cholécystokinine est sécrétée par les cellules I suite à l'arrivée de nutriments en provenance de l'estomac. Celle-ci stimule la sécrétion biliaire et la sécrétion pancréatique exocrine. La sécrétine, sécrétée par les cellules S, stimule la sécrétion pancréatique alcaline (cf. paragraphe I.A.3.b.i), la sécrétion biliaire et celle des glandes de Brünner. Le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) est sécrété par les cellules K en réponse à un afflux de carbohydrates dans la lumière digestive et stimule la sécrétion d'insuline (effet « incrétine »). La motiline, sécrétée par les cellules M, stimule le péristaltisme intestinal.

ii. Au niveau du jéjunum et de l'iléon

Les cellules L sécrètent des peptides dérivés du glucagon (*glucagon-like peptide 1* (GLP-1), *glucagon-like peptide 2* (GLP-2), oxyntomoduline) et le peptide YY (PYY) en réponse à l'arrivée de nutriments (Tableau 1). Leurs effets sont détaillés au paragraphe II.A.2. Brièvement, ils stimulent la sécrétion d'insuline et participent au « frein iléal ». La somatostatine, sécrétée par les cellules D, inhibe la sécrétion pancréatique et ralentit le transit intestinal.

3. Le pancréas

a. Anatomie

Le pancréas est une glande amphicrine en contact étroit avec le duodénum. Elle se décompose en 5 parties : la tête, le processus unciné, l'isthme, le corps et la queue[8] (Figure 4 A.). Sa composante exocrine représente 99% du volume de la glande. Elle est composée d'acini pancréatiques (Figure 4.B) se drainant dans les canaux pancréatiques, eux-mêmes drainés par le canal de Wirsung qui s'abouche au niveau du D2. Sa composante endocrine est constituée par les îlots de Langerhans. Ceux-ci sont répartis de manière homogène à travers la glande. Les îlots sont constitués de cellules alpha, beta, delta et PP (cf. paragraphe I.A.3.b.ii).

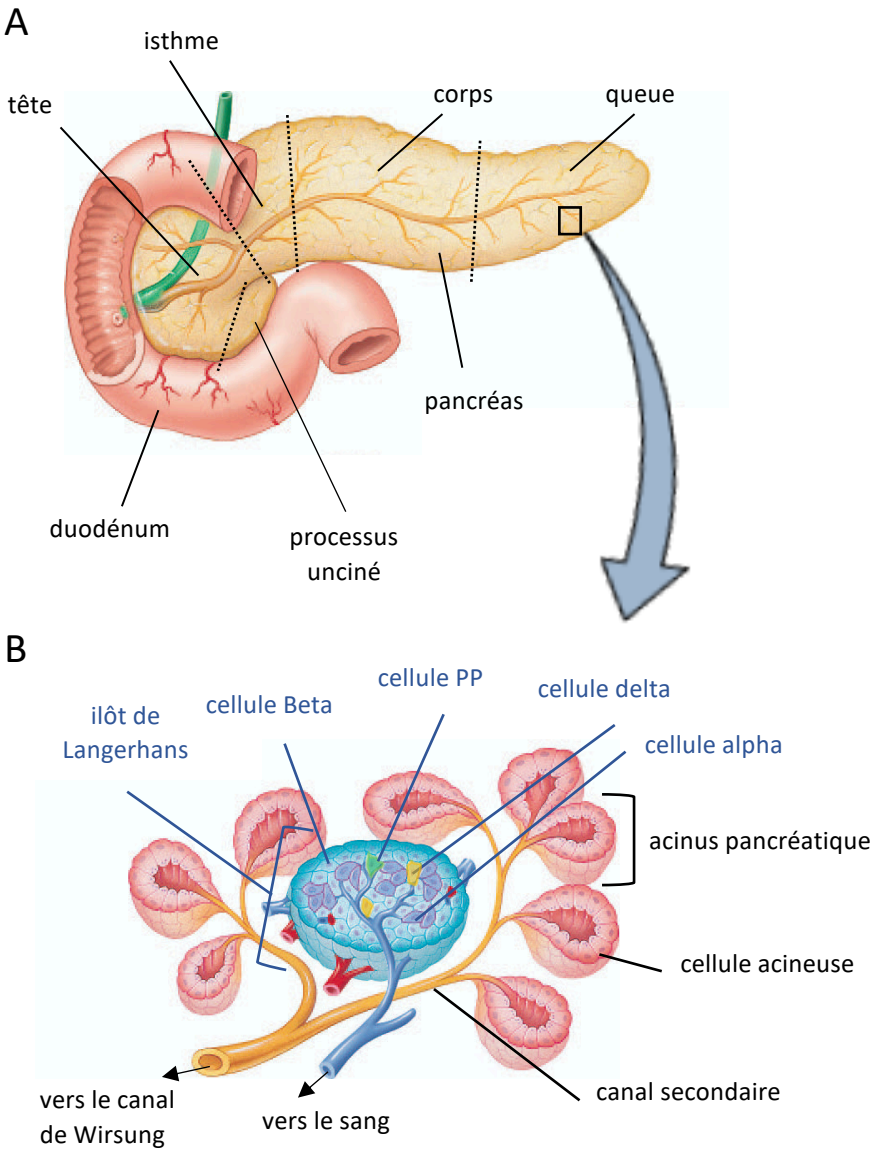


Figure 4. Anatomie du pancréas. A) A l'échelle macroscopique, B) A l'échelle cellulaire. (Modifié d'après Seeley *et al.*[8]).

b. Sécrétions

i. Exocrine

Le pancréas exocrine secrète les sucs pancréatiques, composés d'une part d'une composante aqueuse alcaline, sécrétée par les cellules canalaires sous la stimulation de la sécrétine, permettant le tamponnement de la sécrétion acide gastrique, et d'autre part d'une composante enzymatique, sécrétée par les cellules acinaires, sous la stimulation de la cholécystokinine. Les enzymes pancréatiques protéolytiques (trypsine, chymotrypsine,

carboxypeptidase), glycolytique (amylase) et lipolytiques (lipase et estérase) sont indispensables au processus de digestion. Elles sont sécrétées sous une forme inactive et sont activées à leur arrivée dans l'intestin par la trypsine, elle-même activée par le changement de pH[9].

ii. Endocrine

Le pancréas endocrine régule l'homéostasie glucidique de façon fine. En réponse à une glycémie élevée, les cellules beta sécrètent de l'insuline, hormone hypoglycémiante. L'insuline agit au niveau de ses organes cibles (principalement le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie) afin de stimuler l'absorption de glucose au niveau cellulaire et la formation de glycogène au niveau du foie et du muscle et d'acides gras au niveau du tissu adipeux (Figure 5), permettant une baisse de la glycémie. Lorsque la glycémie se normalise, les cellules beta cessent de sécréter l'insuline. En période de jeûne, les cellules alpha détectent la diminution de la glycémie et sécrètent du glucagon, hormone hyperglycémiante. Le glucagon agit au niveau du foie pour stimuler la néoglucogenèse et la glycogénolyse, permettant l'augmentation de la glycémie. Lorsque la glycémie se normalise, les cellules alpha cessent la sécrétion du glucagon[2]. Les cellules delta expriment la somatostatine, exerçant une action paracrine inhibitrice sur les cellules alpha et delta. Les cellules PP expriment le polypeptide pancréatique (PP), qui inhibe la vidange de la vésicule biliaire et réduit la sécrétion pancréatique exocrine[3].

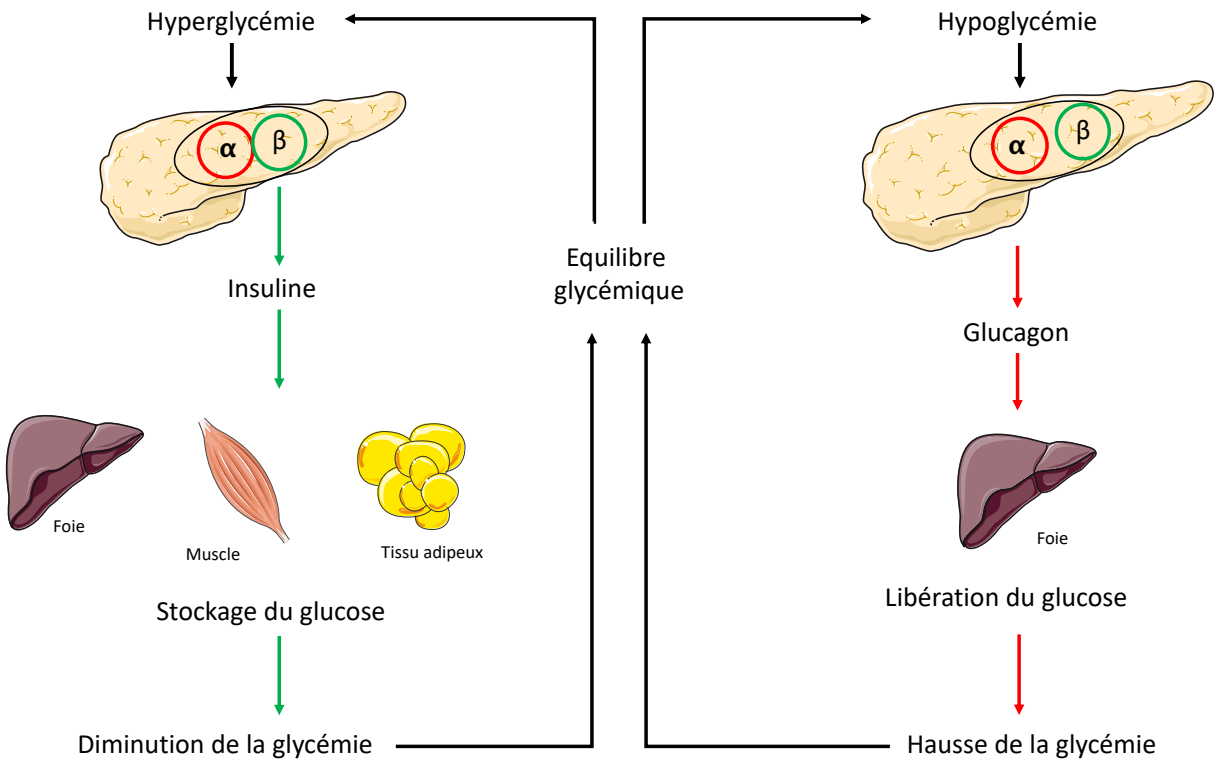


Figure 5. Régulation de la glycémie. (Modifié d'après Tortora *et al.*[2]). *En réponse à une hyperglycémie, les cellules beta pancréatiques sécrètent de l'insuline. Celle-ci agit au niveau de ses organes cibles (principalement le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie) afin de favoriser le stockage du glucose en stimulant l'absorption de glucose au niveau cellulaire et la formation de glycogène au niveau du foie et du muscle et d'acides gras au niveau du tissu adipeux. Le retour à l'équilibre glycémique entraîne l'arrêt de la sécrétion d'insuline. En cas d'hypoglycémie, les cellules alpha pancréatiques sécrètent du glucagon, hormone hyperglycémiante. Celui-ci agit au niveau du foie pour stimuler la néoglucogenèse et la glycogénolyse, permettant une hausse de la glycémie. Le retour à l'équilibre glycémique entraine un arrêt de la sécrétion du glucagon.*

c. Pathologie : l'insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action métabolique de l'insuline sur ses tissus cibles (Figure 6), se traduisant par une diminution de son action hypoglycémiante. Cette insulinorésistance est associée à la sédentarité et à l'obésité[10], et elle précède l'apparition du diabète de type 2[11]. Au niveau musculaire, l'insulinorésistance se traduit par une accumulation intracellulaire de lipides et est responsable d'une diminution de la captation du glucose et l'altération de la synthèse du glycogène dans le muscle[12]. Au niveau du tissu adipeux, en particulier viscéral, l'insulinorésistance périphérique se caractérise par la

sécrétion de cytokines et d'adipokines pro-inflammatoires et une diminution de l'action lypolytique[13], ce qui engendre un excès d'acide gras responsable d'une lipotoxicité dans les autres tissus. Au niveau hépatique, l'insulinorésistance est associée à un défaut d'inhibition de la néoglucogénèse hépatique[14], cause majeure de l'hyperglycémie à jeun observée dans le syndrome métabolique, et à une activation de la lipogenèse.

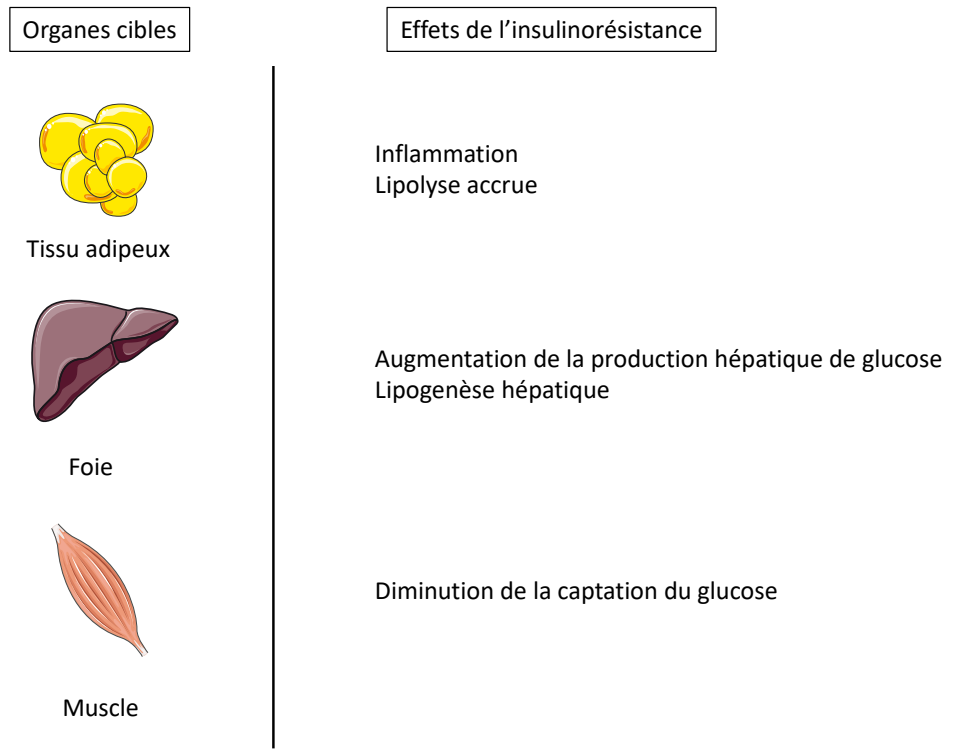


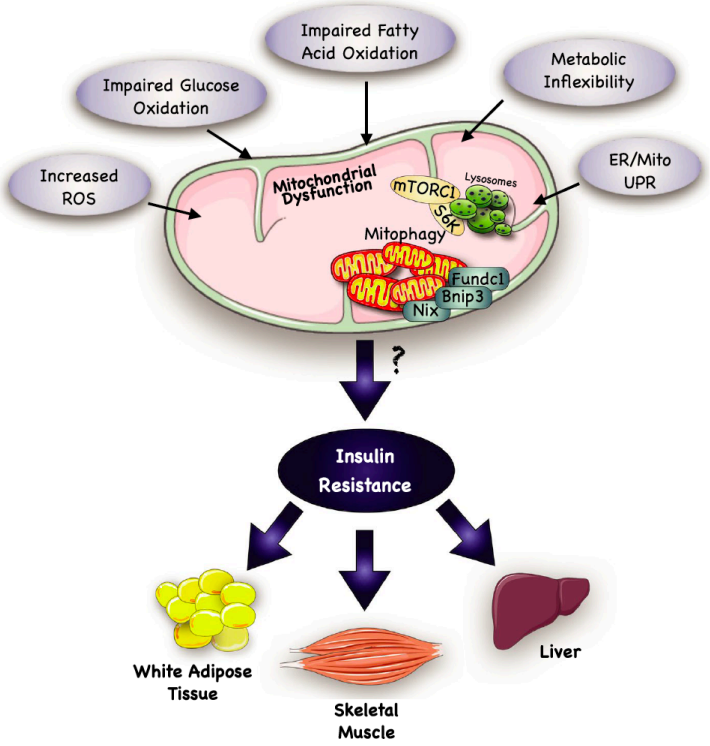
Figure 6. Principaux effets de la résistance à l'insuline sur ses organes cibles. (Modifié d'après Burnol[11]).

Au niveau cellulaire, plusieurs mécanismes communs à ces trois organes cibles ont été mis en évidence (Figure 7.A). La surabondance de composés lipidiques dans la cellule (dûe à l'accumulation de triglycérides, de céramides et d'intermédiaires lipidiques (comme le diacylglycerol)) est responsable d'un stress cellulaire, appelé lipotoxicité, en altérant les voies de signalisation intracellulaire de l'insuline. Paradoxalement, face à cet excès d'acides gras (AG) disponibles, il est observé un phénomène d'inflexibilité métabolique[15] avec une diminution de

la captation cellulaire et mitochondriale des AG et une diminution de leur oxydation[16], renforcant leur accumulation. L'insulinorésistance est associée à une dysfonction mitochondriale, favorisée par la lipotoxicité et la glucotoxicité, stress cellulaire dû à l'hyperglycémie[17]. Cette dysfonction favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), dont l'accumulation provoque des dommages à l'ADN et aux biomolécules mitochondriales, conduisant à l'activation des voies de mitophagie[18].

Le réticulum endoplasmique (RE) souffre lui aussi de la lipotoxicité et de la glucotoxicité, ainsi que de la dysfonction mitochondriale[19]. En réponse au stress du RE, l'*Unfolded Protein Response* (UPR), permet par l'intermédiaire de la protéine BIP (*Binding immunoglobulin protein*) d'activer les voies de signalisation IRE1 (*Inositol-Requiring Enzyme 1*), PERK (*protein kinase R-like ER kinase*) et ATF6 (*activating transcription factor 6*), afin dans un premier temps d'augmenter les capacités de conformation des protéines du RE puis, en cas de stress prolongé, d'activer les voies de l'apoptose. L'UPR module également de façon directe les voies de signalisation de l'insuline par l'intermédiaire de JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) et PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*)[20] (Figure 7.B).

A



B

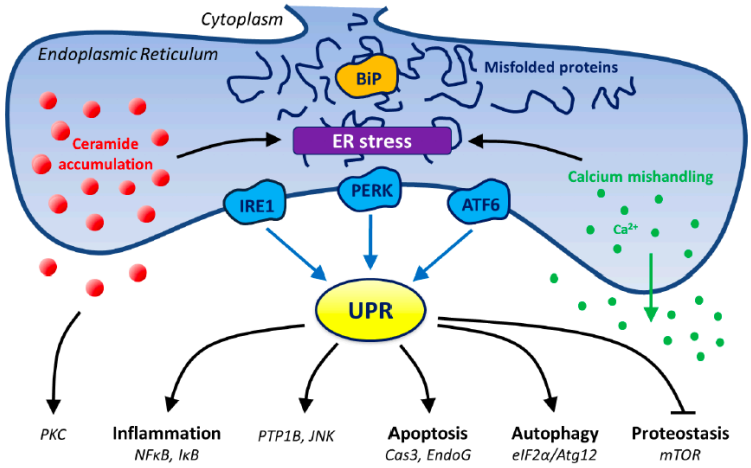


Figure 7. Mécanismes de l'insulinorésistance à l'échelle cellulaire. A) Principaux effecteurs de l'insulinorésistance au niveau mitochondrial (d'après da Silva Rosa *et al.*[19]), B) Principaux effecteurs de l'insulinorésistance au niveau du réticulum endoplasmique (d'après Boulinguiez *et al.*[20].) UPR: *Unfolded Protein Response*, BIP: *Binding immunoglobulin protein,* IRE1 : *Inositol-Requiring Enzyme 1*, PERK : *protein kinase R-like ER kinase,* ATF6 : *activating transcription factor 6*, RE: réticulum endoplasmique, mTORC: *mechanistic target of rapamycin complex*, ROS: especes réactives de l'oxygène, JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B. Au niveau mitochondrial, la surabondance de composés lipidiques dans la cellule provoque un stress cellulaire, appelé lipotoxicité, en altérant les voies de signalisation intracellulaire de l'insuline. Leur accumulation est favorisée par l'inflexibilité métabolique*[15]*. L'insulinorésistance est associée à une dysfonction mitochondriale, favorisée par la lipotoxicité et la glucotoxicité, stress cellulaire dû à l'hyperglycémie*[17]*. Cette dysfonction*

favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), dont l'accumulation provoque des dommages à l'ADN et aux biomolécules mitochondriales, conduisant à l'activation des voies de mitophagie. Au niveau du RE, la réponse au stress induit par la lipotoxicité, la glucotoxicité et la dysfonction mitochondriale, passe par l'UPR, qui active, par l'intermédiaire de BIP, les voies de signalisation IRE1, PERK et ATF6 permettant dans un premier temps d'augmenter les capacités de conformation des protéines du RE puis, en cas de stress prolongé, d'activer les voies de l'apoptose. L'UPR module également de façon directe les voies de signalisation de l'insuline par l'intermédiaire de JNK (c-Jun N-terminal kinase) et PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B)[20].

4. Le système biliaire

Le système biliaire, ou voies biliaires, permet le transport de la bile depuis son lieu de synthèse, l'hépatocyte, jusqu'à son lieu d'utilisation, le tube digestif, après son excrétion par la papille duodénale, à raison de 600 à 800 mL par jour.

a. L'appareil sécrétoire biliaire

A l'échelle du lobule hépatique[21], la bile est déversée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires, des structures sans paroi propre, limitées par la membrane apicale de deux hépatocytes adjacents par l'intermédiaire de jonctions serrées. Elle s'écoule de l'espace centrolobulaire vers l'espace périportal, en passant des canalicules aux canaux de Hering[22], structures bordées à la fois par des hépatocytes et des cholangiocytes, puis dans des ductules intralobulaires et des canaux interlobulaires, ces deux derniers étant bordés par des cholangiocytes[22] (Figure 8). Il existe 12 niveaux de ramifications jusqu'au canaux hépatiques droit et gauche, dont la réunion forme la voie biliaire principale. Celle-ci présente un diverticule, la vésicule biliaire, qui permet un stockage de la bile et sa libération au moment des repas[23].

b. La formation de la bile

La bile est une substance complexe, au pH alcalin, élaborée dans le foie par les hépatocytes. Elle contient de l'eau (95%), des sels biliaires, des électrolytes, des composés minéraux, des lipides (cholestérol, phospholipides) et des composés organiques (bilirubine, …)[24]. Sa composition est modifiée par les phénomènes d'absorption et de sécrétion durant son

parcours dans les voies biliaires, au contact de l'épithélium biliaire formé par les cholangiocytes[24].

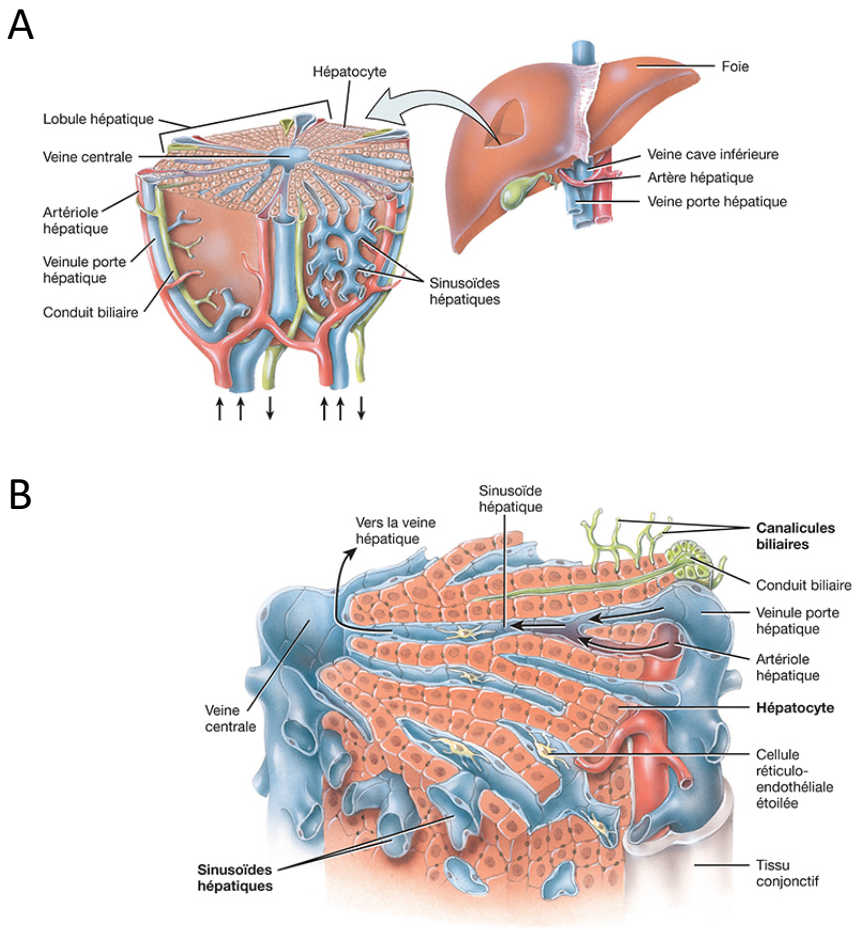


Figure 8. Représentation schématique de la structure d'un lobule hépatique. A) Vue d'ensemble des composants microscopiques d'un lobule hépatique. B) Vue détaillée d'un lobule hépatique (Modifié d'après Tortora *et al.*[2]).

Les sels biliaires, synthétisés par les hépatocytes ou réabsorbés durant le cycle entéro-hépatique (cf. paragraphe I.A.4.d) sont sécrétés de manière active par l'hépatocyte dans la lumière du canalicule par l'intermédiaire du transporteur BSEP (*Bile salt export pump*) [25] (Figure 9). L'eau et les électrolytes diffusent de manière passive en réponse au gradient osmotique créé par les sels biliaires. En plus des sels biliaires, les bicarbonates, par l'intermédiaire d'AE2 (*anion exchanger 2*)[26], et le glutathion, par l'intermédiaire de MRP2 (*multidrug resistance-*

associated protein 2) sont sécrétés de manière active et contribuent au gradient osmotique[27] (sécrétion indépendante des sels biliaires).

Un phénomène de réabsorption par les cholangiocytes a également lieu dans les canaux biliaires. Ce phénomène concerne l'eau (uniquement dans la vésicule biliaire, contribuant à concentrer les sels biliaires[23], le glucose, les dérivés du glutathion (cystéine et lysine, permettant la récupération de celui-ci) et les sels biliaires (cycle choléhépatique)[24].

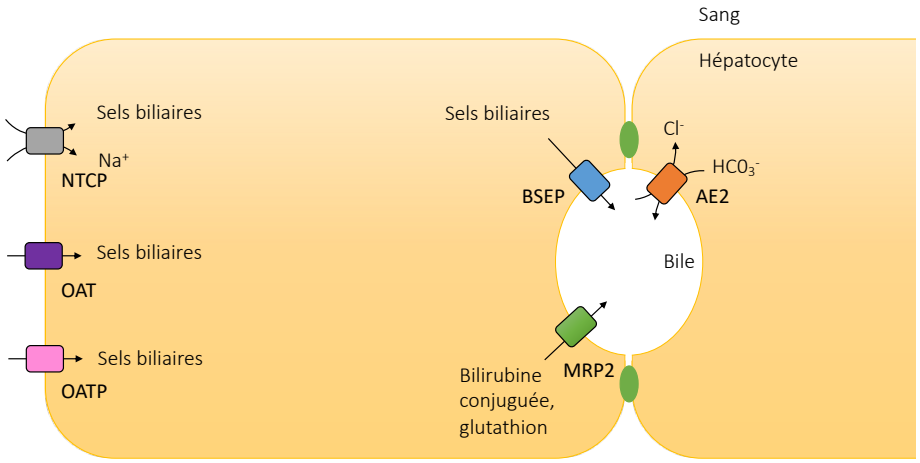


Figure 9. Principaux transporteurs impliqués dans la sécrétion biliaire. BSEP : *bile salt export pump*, NTCP : *Na+ taurocholate co-transporting polypeptide*, OAT: *organic anion transporter*, OATP: *organic anion transporting polypeptide*, MRP2: *multidrug resistance-associated protein 2*, AE2: *anion exchanger 2. (*Modifié d'après Erlinger[24]). *Les sels biliaires pénètrent dans l'entérocyte soit par l'intermédiaire de NTCP couplé au sodium, soit par l'intermédiaire de OAT et OATP. Ils sont sécrétés dans la bile par l'intermédiaire de BSEP. Le glutathion est sécrétée dans la bile par l'intermédiaire de MRP2 et les bicarbonates par l'intermédiaire de AE2.*

c. Synthèse des acides biliaires

Les acides biliaires peuvent être primaires, synthétisés au niveau hépatique, ou secondaires, transformés par les bactéries du microbiote intestinal. La synthèse des acides biliaires primaires est réalisée dans l'hépatocyte à partir du cholestérol (Figure 10) selon deux voies[28]. La voie classique est à l'origine de plus de 90% des acides biliaires produits. La première étape, la seule limitante, est la transformation de la molécule de cholestérol par la cholestérol 7- alpha hydroxylase (CYP7A1). Cette voie permet la synthèse, en proportion à peu près égale,

d'acide cholique (CA) et d'acide chénodéoxycholique (CDCA). La voie alternative transforme la molécule de cholesterol par l'enzyme stérol 27-hydroxylase (CYP27A1) en un oxystérol. Des oxystérols produits dans d'autres organes peuvent également être utilisés dans la voie alternative pour produire CA et CDCA. La majorité des acides biliaires est ensuite conjuguée, soit à la glycine, soit à la taurine (ratio de 2 pour 1), sous l'action de BACS (*Bile acid-coenzyme A synthase*) et BAAT (*Bile acid N-acetyltransferase*)[29,30]. Ils peuvent également être sulfatés ou glucuronidés[31,32] pour faciliter leur élimination.

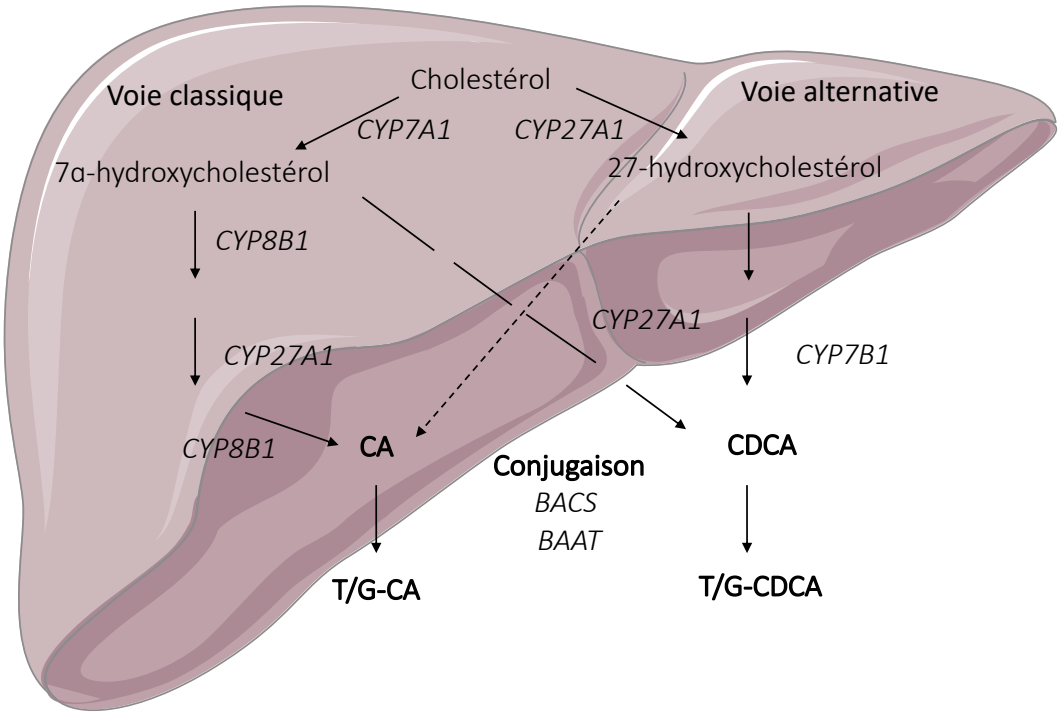


Figure 10. Schéma récapitulatif des principales étapes de la synthèse hépatique des acides biliaires. CA : acide chenocholique, CDCA : acide chenodeoxycholique, T/G- :Tauro/GLuco- , BACS : *Bile acid-coenzyme A synthase*, BAAT : *Bile acid N-acetyltransferase,* CYP7A1 : cholestérol 7- alpha hydroxylase, CYP7B1 : 25-hydroxycholesterol 7-alpha-hydroxylase, CYP8B1 : stérol 12-alpha-hydroxylase , CYP27A1 : stérol 27-hydroxylase. (Modifié d'après Molinaro *et al.*[33]).

Les acides biliaires secondaires sont transformés dans le colon par la flore bactérienne à partir des acides biliaires primaires ayant échappé à la capture du cycle entérohépatique (cf. paragraphe I.A.4.d) (Figure 11). La première étape est la déconjugaison enzymatique par des

BSH (*bile salt hydrolase*)[34]. Une fois déconjugués, ils pourront être déhydroxylés : CA en acide déoxycholique (DCA), CDCA en acide lithocholique (LCA). Ils peuvent également être épimérisés ou oxydés en forme iso ou oxo (comme CDCA en acide ursodéoxycholique (UDCA))[34].

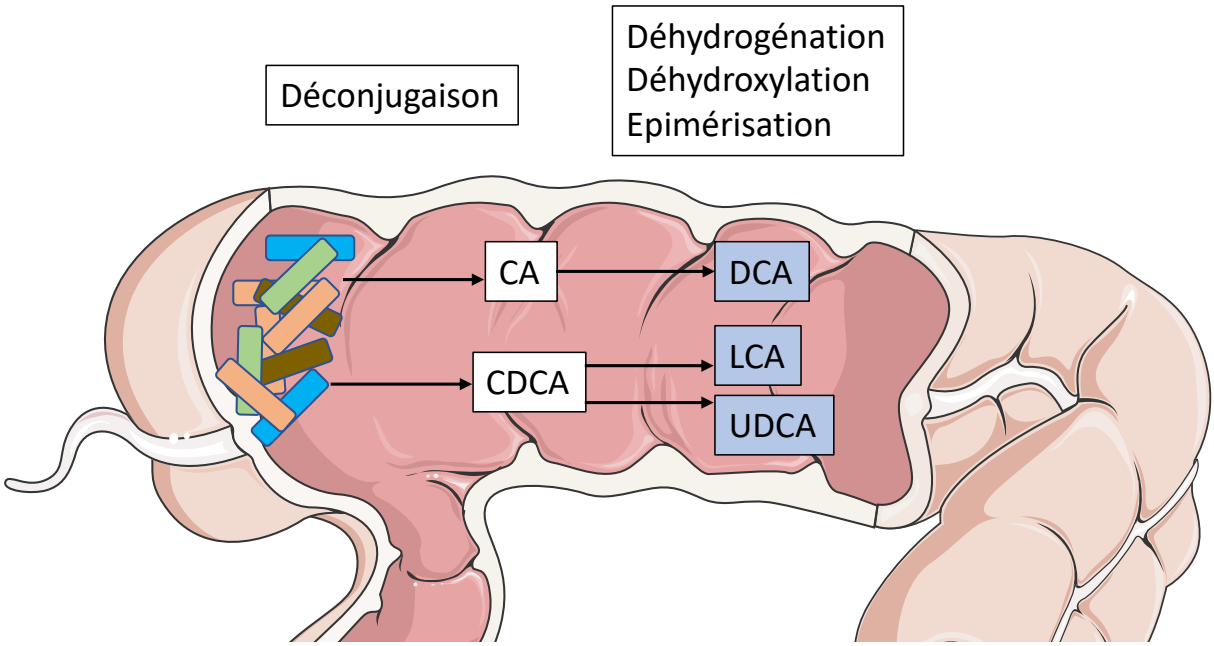


Figure 11. Production des acides biliaires secondaires par la flore bactérienne au niveau du colon. CA : acide chenocholique, CDCA : acide chenodeoxycholique, DCA : acide deoxycholique, LCA : acide lithocholique, UDCA : acide ursodeoxycholique. (Modifié d'après Molinaro *et al.*[33]).

d. Cycle entérohépatique

Après leur excrétion dans le duodénum au niveau de la papille, les sels biliaires vont se mélanger au bol alimentaire pour faciliter l'absorption des lipides. Le long du tractus digestif, certains acides biliaires déconjugués ou glyco-conjugués peuvent diffuser de façon passive au niveau des entérocytes du jéjunum[35] (Figure 12). Ils seront majoritairement transportés de façon active au niveau de l'iléon distal par l'intermédiaire de ASBT (*Apical sodium-dependent BA transporter*) à la membrane apicale des entérocytes[36] avant d'être excrétés dans le système porte par l'intermédiaire de OSTalpha-beta (*Organic solute transporter alpha-beta*). Les 5% restants diffusent de manière passive dans le colon ou sont éliminés dans les selles[34]. Les acides

biliaires réabsorbés rejoignent le foie où ils sont absorbés activement dans les hépatocytes par l'intermédiaire de NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*), OAT (*organic anion transporter*) et OATP (*organic anion transporting polypeptide*)[24] (Figure 9). Dans l'hépatocyte, ils peuvent être reconjugués avant d'être sécrétés dans la bile. Ce cycle entérohépatique des acides biliaires se reproduit 10 à 15 fois par jour. Une faible partie des acides biliaires n'est pas captée par le foie et est retrouvée dans le plasma, où ils sont impliqués, entre autres dans la régulation du métabolisme nutritionnel au niveau hépatique[37].

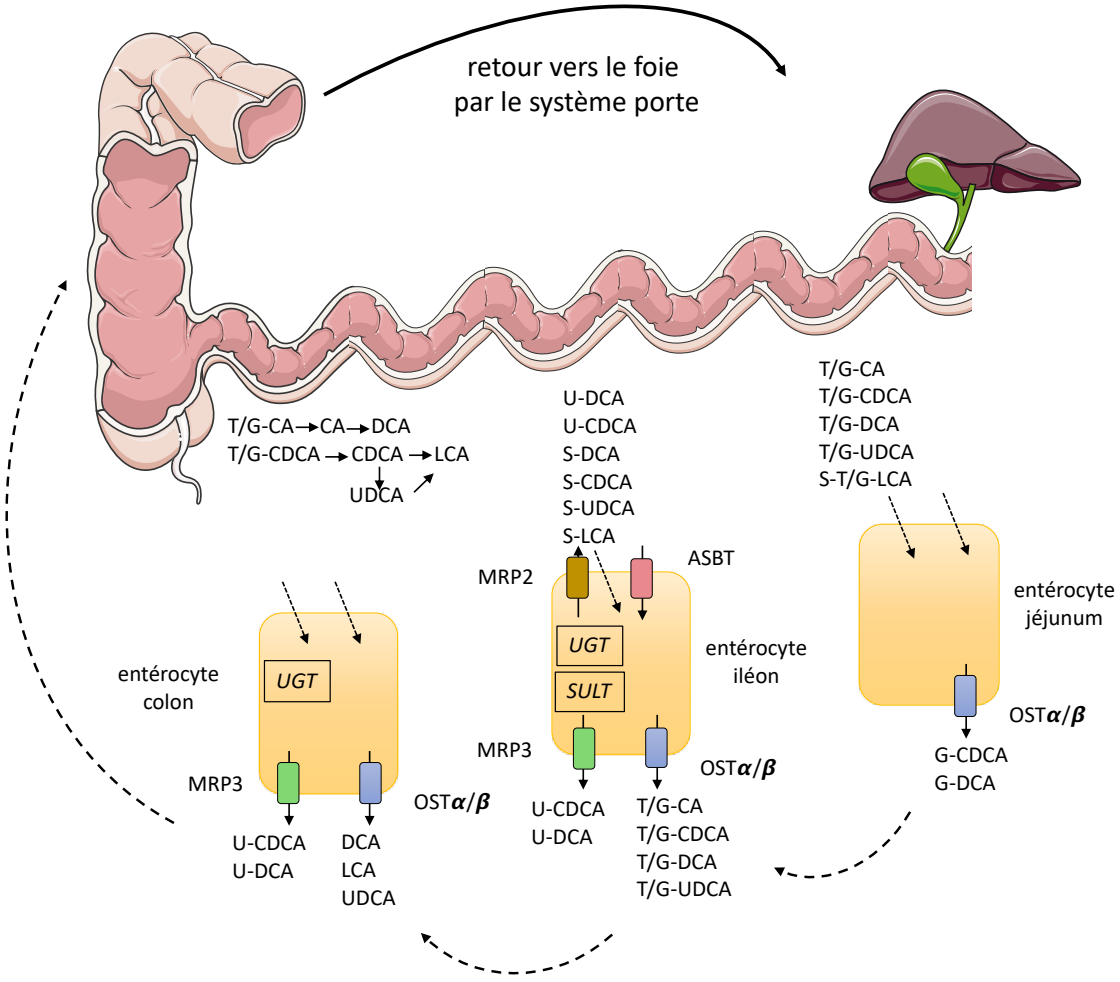


Figure 12. Représentation schématique du cycle entéro hépatique. Fléche pointillée diagonale: diffusion passive. OSTa/b : *Organic solute transporter alpha-beta*, MRP : multidrug resistance-associated protein, ASBT : *apical sodium- dependent bile acid transporter,* CA : acide chénocholique, CDCA : acide chénodéoxycholique, DCA : acide déoxycholique, LCA : acide lithocholique, UDCA : acide ursodéoxycholique, T/G- : forme tauro-/gluco- conjuguée, S- : forme sulfatée, U- forme glucoronidée, UGT : expression de UDPglucuronosyltransférases, SULT : expression de sulfotransférases. (Modifié d'après Dawson *et al.*[34]).

B. Absorption intestinale

L'ensemble des spécificités anatomiques du tube digestif et de ses sécrétions est orientée vers sa fonction première : l'absorption des nutriments. Nous nous concentrerons ici sur le phénomène d'absorption des nutriments dans l'intestin, après la phase de digestion dans l'estomac et le duodénum.

1. Physiologie

L'absorption des nutriments se fait majoritairement dans le jéjunum, lors de l'arrivée de ceux-ci après la phase de digestion. Certains éléments comme la vitamine B12, le magnésium ou les sels biliaires sont absorbés dans l'iléon distal.

a. Carbohydrates

Les glucides sont catabolysés par les amylases et disaccharidases lors de la phase de digestion en polysaccharides et disaccharides, puis en monosaccharides : glucose, fructose et galactose. Les monosacchararides sont absorbés dès le duodénum et dans les 100 premiers centimètres du jéjunum[38] par voie transcellulaire par l'intermédiaire de deux familles de transporteurs : un transport facilité par l'intermédiaire du cotransport sodium glucose SGLT1 (sodium/glucose cotransporter 1) ou un transport passif par un transporteur de la famille des GLUT (*glucose transport protein*)[39] (Figure 13). Le D-glucose et le D-galactose sont transportés à la membrane apicale de l'entérocyte par SGLT1 ou GLUT2 puis vers le système porte par l'intermédiaire de GLUT2, tandis que le D-fructose est transporté de part et d'autre de l'entérocyte par GLUT5[8,40]. La localisation de GLUT2 à la membrane apicale est observée en cas de forte concentration de glucose intraluminale[41]. Le gradient de sodium nécessaire au maintien du flux de glucose par SGLT1 est entretenu par la pompe Na/K ATPase de la membrane basale de l'entérocyte.

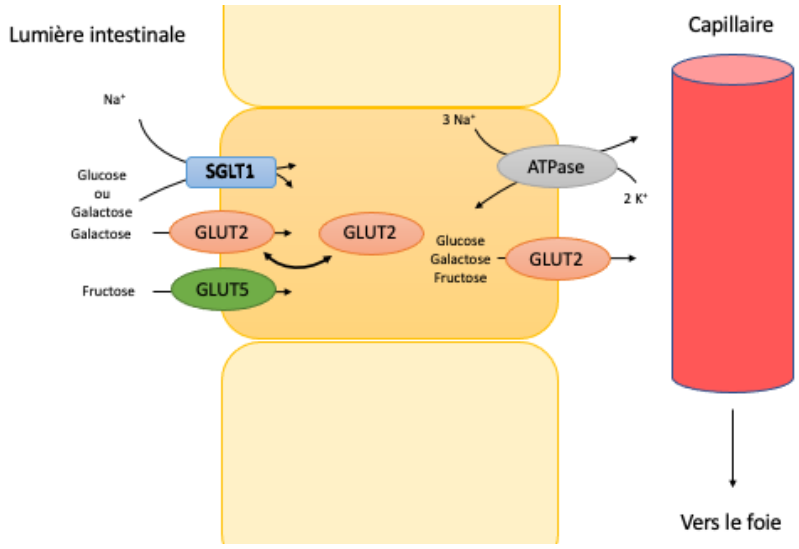


Figure 13. Schéma récapitulatif de l'absorption intestinale des glucides. SGLT1 : *sodium/glucose cotransporter* 1, GLUT : *glucose transport protein* (Modifié d'après Seeley *et al.*[8]). *Le glucose de la lumière intestinale est transporté dans l'entérocyte par l'intermédiaire de SGLT1, couplé au sodium. Le galactose de la lumière intestinale est transporté dans l'entérocyte par l'intermédiaire de GLUT2 quand celui-ci est présent à la surface membranaire ou par l'intermédiaire de SGLT1. Le fructose de la lumière intestinale est transporté par l'intermédiaire de GLUT5. A la membrane basolatérale de l'entérocyte, glucose, galactose et fructose sont transportés vers le sang par l'intermédiaire de GLUT2. Le gradient de sodium nécessaire au cotransport via SGLT1 est entretenu par la pompe Na/K ATPase.*

b. Acides aminés

Les protéines de l'alimentation et des sécrétions physiologiques sont catabolisées par la pepsine, la trypsine et les peptidases lors de la phase de digestion en polypeptides puis en acides aminés, dipeptides et tripeptides. Leur absorption commence dès le duodénum (jusqu'à 50%)[38] et se poursuit dans l'intestin grêle au niveau de la membrane apicale : les di et tripeptides par transport facilité par l'intermédiaire du cotransporteur hydrogène-dépendant PepT1 (*peptide transporter 1*) (Figure 14), dont le gradient est alimenté par l'échangeur sodium/proton NHE3 (*sodium hydrogen exchanger 3*), et les acides aminés par diffusion facilitée par l'intermédiaire de différents transporteurs selon le type d'acide aminé (Tableau 2)[42]. Dans l'entérocyte, les di et tripeptides sont fragmentés en acides aminés. Le transport des acides aminés au niveau de la membrane basale se fait par transport facilité (Tableau 2)[39,42]. Le

transport des acides aminés est bidirectionnel et est modulé par le gradient électrique de la cellule et les concentrations en acides aminés des différents milieux[42].

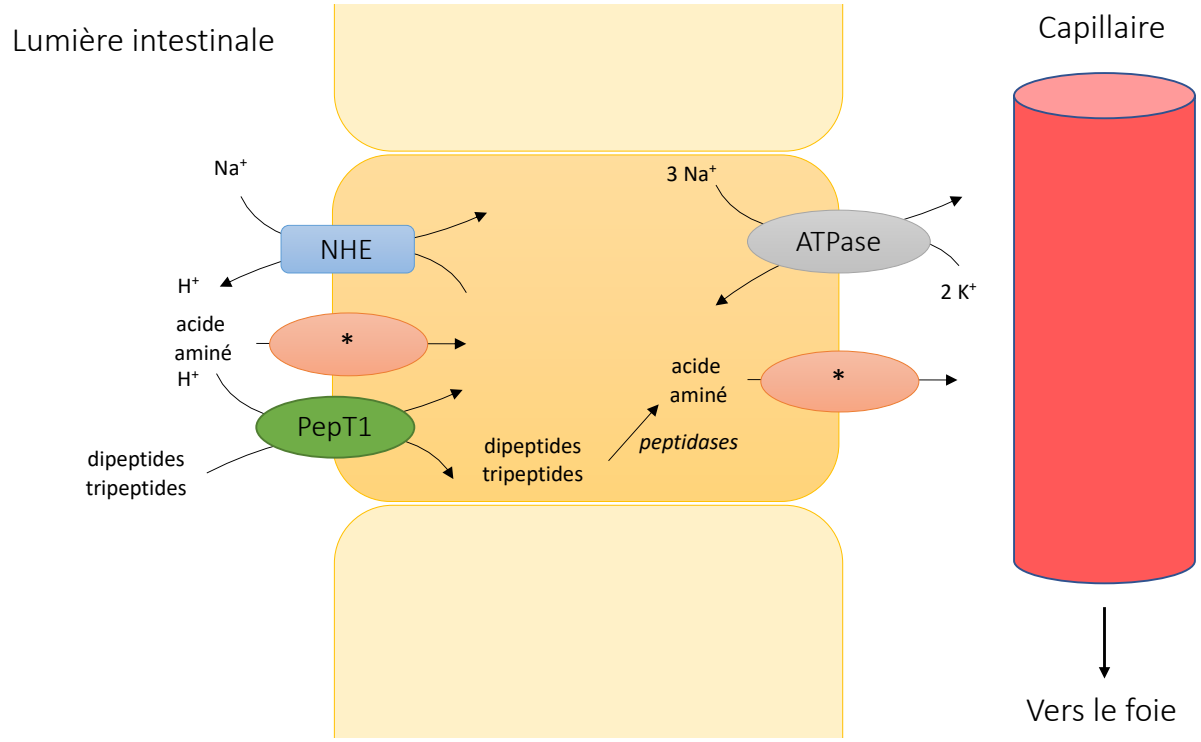


Figure 14. Schéma récapitulatif de l'absorption intestinale des dérivés protéiques. NHE : *sodium hydrogen exchanger 3,* PepT1 : *peptide transporter 1, * :* transporteur d'acide aminé spécifique de type (cf. Tableau 2). (Modifié d'après Seeley *et al.*[8]). *Les dipeptides et tripeptides de la lumière intestinale entrent dans l'entérocyte à sa membrane apicale par l'intermédiaire de PepT1, un cotransporteur hydrogen dépendant dont le gradient est maintenu par NHE à la membrane apicale et la pompe Na/K ATPase à la membrane basolatérale. Ils sont dégradés dans l'entérocyte en acides aminés. Les acides aminés traversent l'entérocyte par l'intermédiaire de plusieurs transporteurs, en fonction du type d'acide aminé et de leurs caractéristiques physicochimiques.*

Système	Protéine	Transport associé	Acides aminés transportés
B^0	B^0AT1	Sodium	L neutres
$B^{0,+}$	ATB^{0+}	Sodium, Chlore	L neutres et cationiques D neutres
$b^{0,+}$	$b^{0+}AT$-rBAT	-	L neutres et cationiques Cystine
IMINO	SIT1	Sodium, Chlore	Imino acides aminés
b	TAUT	Sodium, Chlore	Taurine et b-alanine
X^-_{AG}	EAAC1	Sodium, Hydrogène	Anioniques
ASC	ASTC2	Sodium	L neutres
N	SN1, SN2	Sodium	Glutamine, Asparagine, Histidine
PAT	PAT1	Hydrogène	Glycine, Alanine, Proline

Tableau 2. Principaux transporteurs d'acides aminés de l'épithélium intestinal en fonction du type d'acide aminé et du transport associé. B^0AT1 : *Sodium-dependent neutral amino acid transporter*, ATB^{0+} : *Sodium- and Chloride-dependent neutral and basic amino acid transporter*, rBAT : *neutral and basic amino acid transport protein*, SIT1 : *sodium-dependent imino transporter 1*, TAUT : *Taurine transporter*, EAAC1 : *Excitatory amino acid carrier 1*, ASTC2 : *Alanine, Serine, Cysteine-preferring transporter 2*, SN : *System N*, PAT1 *: Proton-coupled amino acid transporter 1* (Modifié d'après Kiela *et al.*[42]).

c. Lipides

Les triglycérides de l'alimentation, hydrophobes, sont émulsifiés par les sels biliaires pour faciliter leur dégradation par les lipases et estérases en AG et glycérol, formant avec les sels biliaires des micelles. Au contact de la membrane apicale, la micelle se dissocie. Les AG à chaine courte et moyenne diffusent de façon passive à travers l'entérocyte pour rejoindre le système porte. Les AG à chaine longue requièrent un transport actif de type *lipid binding protein* (LBP)[39] (Figure 15). Dans l'entérocyte, ils sont pris en charge par les *fatty acid binding proteins* (FABP) jusqu'au RE où ils sont ré-estérifiés sous forme de triglycérides. Ils sont ensuite soit stockés temporairement dans l'entérocyte sous forme de gouttelettes lipidiques cytosoliques, mobilisables lors de la phase de jeûne, soit transportés vers le reste de l'organisme par l'intermédiaire du système lymphatique sous forme de chylomicrons. Les chylomicrons sont de larges lipoprotéines sphériques, dont le centre est riche en molécules de triglycérides et de cholesterol estérifiés. La surface de ces lipoprotéines comprend une monocouche de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines, principalement

l'apolipoprotéine B48 (apoB48). L'assemblage des chylomicrons se fait autour de l'apoB48 par l'intermédiaire de MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), agissant comme une chaperone pour permettre sa bonne conformation au niveau du RE. A partir d'apoB48 est ainsi formée une lipoprotéine pauvre en lipides, qui, en présence de lipides, deviendra un chylomicron. En absence de lipide, celle-ci sera dégradée.

Le transport du cholestérol au niveau de la membrane apicale se fait par l'intermédiaire du transporteur *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1)[43]. Les transporteurs de la famille ABC (*ATP-binding cassette*), ABCG5 et ABCG8, sont impliqués dans l'efflux du cholestérol vers la lumière intestinale[42].

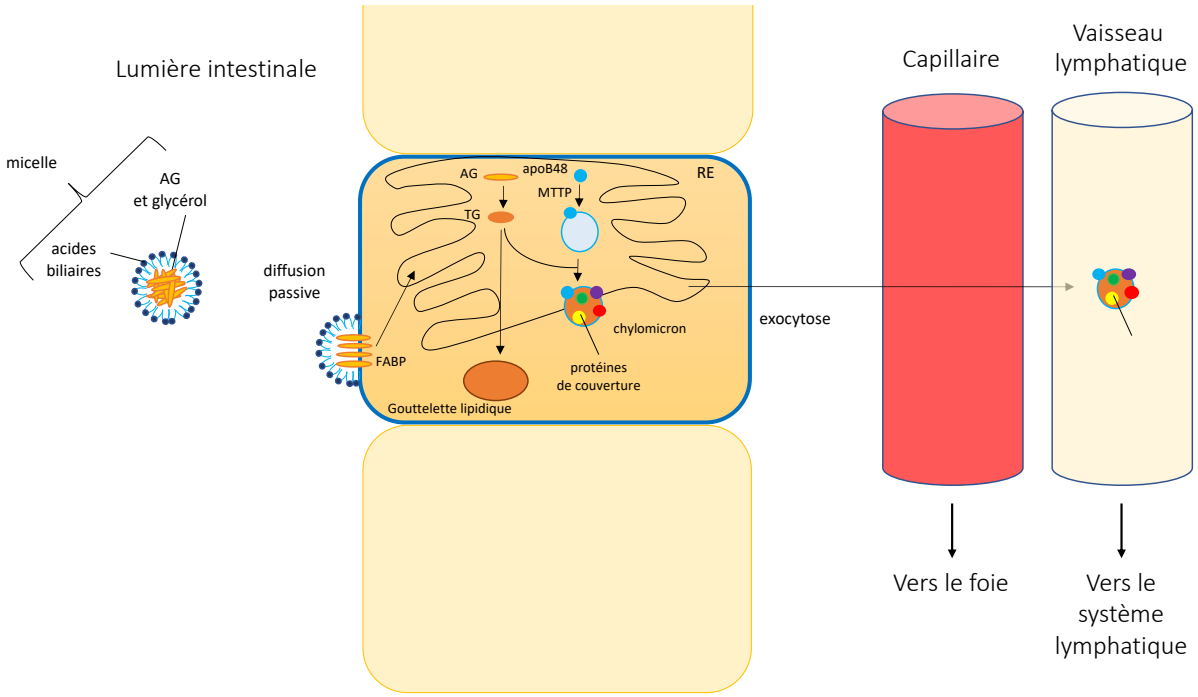


Figure 15. Schéma récapitulatif de l'absorption intestinale des lipides. (Modifié d'après Seeley *et al.*[8]). RE : réticulum endoplasmique, AG : acide gras, apoB48 : apolipoprotéine B48, FABP :*Fatty Acid Binding Protein*. *Les acides gras et le glycérol issus des triglycérides alimentaires sont solubilisés sous forme de micelles en présence des acides biliaires. Au contact de la membrane apicale, la micelle se dissocie et les acides gras et le glycérol entrent dans l'entérocyte par diffusion passive. Dans l'entérocyte, ils sont transportés dans le réticulum endoplasmique via FABP (fatty acid binding proteins) où ils sont estérifiés en triglycérides Ceux-ci seront soit stockés sous forme de gouttelettes lipidiques cytosoliques soit seront transportés vers le système lymphatique sous forme de chylomicron, lipoprotéine formée à partir d'apoB48.*

2. Pathologie : l'insuffisance intestinale

Le syndrome du grêle court est une maladie rare avec une incidence de 7 à 10 patients/million d'habitants/ an[44]. Il est défini comme « une baisse de fonction de l'intestin en dessous du seuil minimum nécessaire pour l'absorption des macronutriments et/ou de l'eau et des électrolytes de telle sorte qu'une supplémentation intraveineuse soit nécessaire pour maintenir la santé (ou la croissance) »[45]. La cause principale de l'insuffisance intestinale est une résection intestinale étendue, avec une longueur d'intestin restante inférieure à 200 cm. Après chirurgie bariatrique, des cas d'insuffisance intestinale sans résection sont cependant rapportés avec nécessité de supplémentation parentérale[46] ou de démontage[47], dans des situations de « grêle fonctionnel court ».

Avec le temps, il est observé une adaptation des segments restants du tube digestif[44,48]. D'une part, cette adaptation est structurelle, avec développement d'une hyperplasie de la muqueuse avec augmentation de la surface d'absorption[49] par augmentation de la profondeur des cryptes et augmentation de la hauteur des villosités[50]. D'autre part, on observe une adaptation fonctionnelle avec surexpression de certains transporteurs (PEPT1[51], SGLT1[52]) dans les segments restants en présence de nutriments, une diminution du temps de transit[53] et une augmentation de la sécrétion de certaines entérohormones (PYY[54], GLP-1 et GLP-2[55]. Cette adaptation est favorisée par la présence de nutriments dans la lumière intestinale[56]. L'ensemble de ces phénomènes permet d'augmenter l'absorption dans les segments restants. Ainsi, le colon peut passer d'une absorption de 150 kcal/jour à 1000 kcal/jour avec une réabsorption de l'eau jusqu'à 6L/jour[45]. La prise en charge de l'insuffisance intestinale repose sur une supplémentation intraveineuse totale[45] et la prévention de ses complications au long cours (infectieuses, hépatiques, …). Dans de rares cas, une transplantation intestinale peut être proposée[57].

II. La régulation de la prise alimentaire

Le tube digestif est un acteur clé de la régulation de la prise alimentaire, en particulier par l'intermédiaire de sa sécrétion d'entérohormones. Après avoir vu les bases physiologiques de leur sécrétion (paragraphe I), nous allons maintenant nous intéresser à leur régulation en situation physiologique, par l'intermédiaire de la balance faim/satiété.

A. Physiologie

1. La balance faim et satiété

La prise alimentaire physiologique est régulée par le phénomène de faim et de satiété. D'après la définition de Read en 1992, la faim est un signal physiologique, à distinguer de l'appétit, qui présente une composante émotionnelle[58]. La sensation de faim marque le signal du début de la prise alimentaire. La sensation de satiété, en balance avec la faim, marque le signal de la fin de prise alimentaire. Celle-ci est partiellement induite par la distension gastrique au cours du repas[59] mais nécessite également la présence de nutriments dans l'intestin[59]. L'instillation de nutriments dans le duodénum diminue la sensation de faim[60], tandis que leur instillation dans l'iléon terminal provoque une satiété précoce[61], suggérant l'implication de mécanismes distincts. Le même apport par voie systémique n'influe par ailleurs ni la faim ni la satiété[59].

La présence de nutriments dans l'intestin grêle supprime le complexe moteur migrant, une activité contractile périodique de la motilité de l'intestin, présente entre les repas. Celui-ci est remplacé par des ondes irrégulières jusqu'à la disparition des nutriments[62]. En parallèle, la stimulation chimique de l'intestin par les nutriments est à l'origine de la production d'hormones intestinales par les cellules neuroendocrines de l'intestin permettant la régulation de la prise alimentaire.

2. L'axe intestin cerveau

Les entérohormones produites par le tube digestif en réponse à la stimulation par les nutriments interagissent de façon étroite avec le système nerveux pour réguler de façon fine la prise alimentaire (Figure 16). Ces hormones se divisent en deux groupes, les hormones orexygènes comme la ghréline, qui promeut la faim ; et les hormones anorexigènes, impliquées dans la satiété, comme le GLP-1, le peptide YY, l'oxyntomoduline et la cholécystokinine.

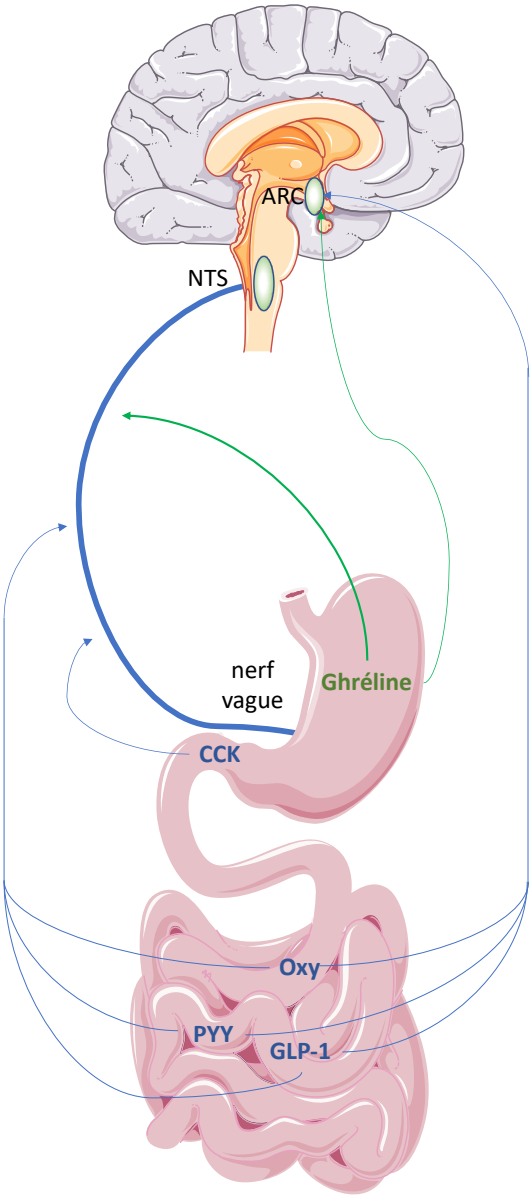


Figure 16. Principaux acteurs de l'axe intestin-cerveau. GLP-1 : *Glucagon-like peptide 1*, Oxy : oxyntomoduline, PYY : peptide YY, CCK : cholécystokinine, NTS : noyau du tractus solitaire, ARC : noyau arqué. En vert, les mécanismes orexygènes, en bleu les mécanismes anorexigènes. (Modifié d'après Helstrom *et al.*[63] et Tounian *et al.*[6]). *La ghréline, secrétée par l'estomac, a une*

action orexygène sur le NTS par l'intermédiaire du nerf vague, ainsi que directement sur ARC. La CCK, Oxy, PYY et GLP-1 ont une action anorexigène sur NTS par l'intermédiaire du nerf vague en réponse à un afflux de nutriments dans le tube digestif. Oxy, PYY et GLP-1 ont également une anorexygène directe sur ARC.

Le GLP-1 est l'entérohormone la plus étudiée et sera traité dans le paragraphe II.B. Brièvement, il est sécrété dans les cellules L. Il inhibe la vidange gastrique[64], module la sécrétion biliopancréatique[65] et augmente le temps de transit intestinal[66]. La ghréline est sécrétée principalement dans l'estomac par les cellules X/A-*like* au niveau du fundus[6]. Son taux circulant augmente durant le jeûne et décroit dans les suites d'un repas[67] . Elle active, au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, les neurones exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-related protein* (AgRP), en inhibant en même temps l'expression de la proopiomélanocortine (POMC)[68]. La cholécystokinine, sécrétée par les cellules I, active les récepteurs CCK1 (*cholecystokinine A receptor*)[69] au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus, par l'intermédiaire du nerf vague[63]. PYY est sécrété par les cellules L, comme le GLP-1. Il a un effet anorexigène en stimulant les récepteurs Y2 dans le noyau arqué par stimulation directe[70] et par stimulation indirecte par l'intermédiaire du nerf vague[71]. Il participe également à la satiété en diminuant la vidange gastrique, de manière moindre que le GLP-1[72]. L'oxyntomoduline est également sécrétée dans les cellules L. Elle a une affinité pour les récepteurs au GLP-1 et au glucagon[73]. Elle inhibe la vidange gastrique[74] et diminue la prise alimentaire et le poids[75].

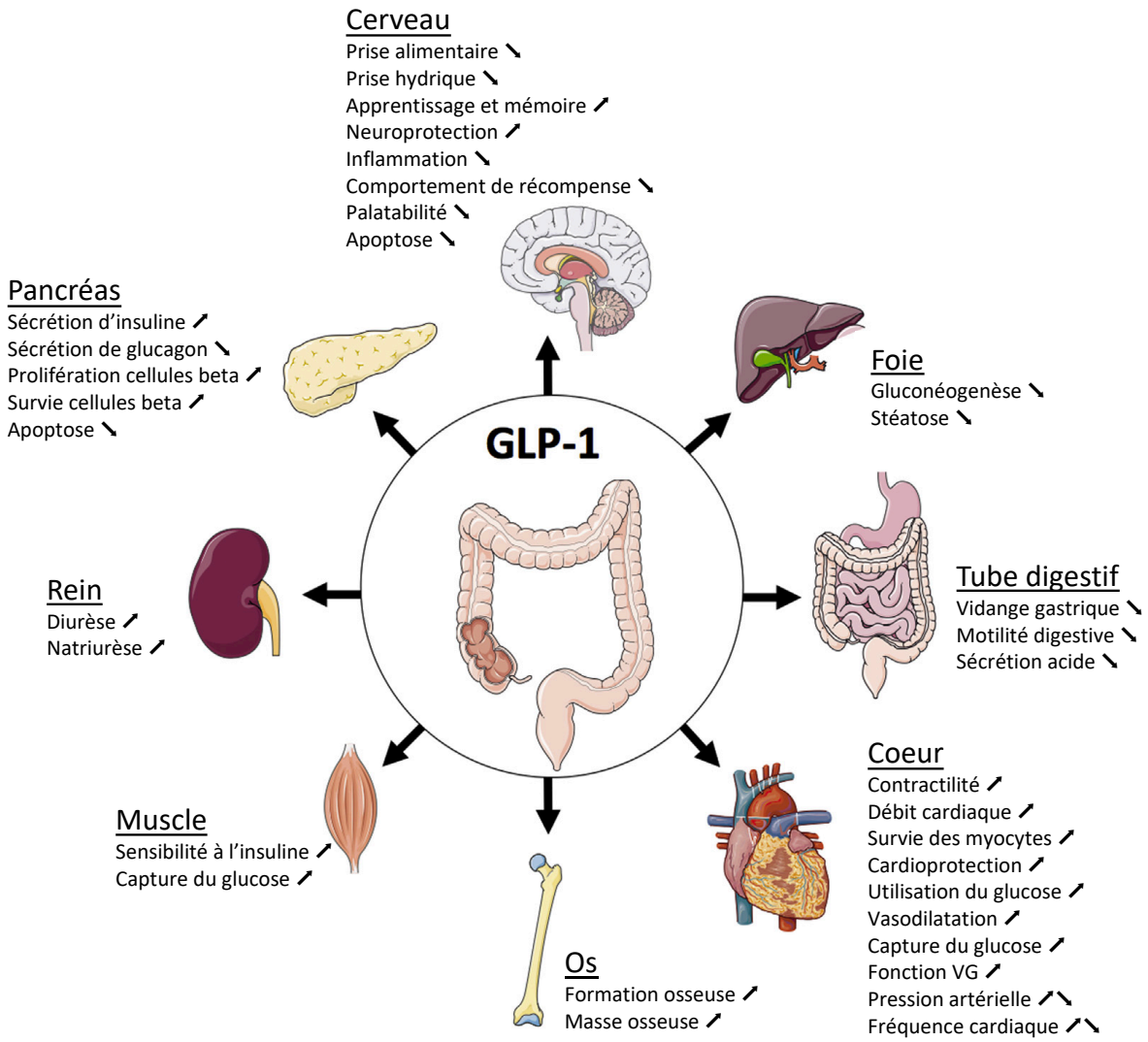
B. Glucagon-like peptide 1

Le GLP-1 est un peptide de 37 acides aminés produit à partir du proglucagon, sécrété sous deux formes bioactives : le GLP-1 (7-37) (forme majoritaire) et le GLP-1 (7-36 amide). Dans l'intestin, il est retrouvé dans les cellules neuroendocrines de type L, localisées du duodénum jusqu'au colon, avec une densité maximale dans l'iléon distal et le colon[76]. Le GLP-1 est rapidement dégradé par les dipeptidyl peptidases-4 (DPP4) plasmatiques, et seulement environ

10% du GLP-1 sécrété est retrouvé par voie systémique[77]. En plus de son effet endocrine par voie systémique, il exerce un effet paracrine[78] et une action sur le système nerveux central par l'intermédiaire des branches du nerf vague[79] (cf. paragraphe II.A.2).

1. Les effets du GLP-1

Les récepteurs du GLP-1 étant largement exprimés dans l'organisme, celui-ci est impliqué dans des processus variés[80] (Figure 17).



Figue 17. Principaux effets du GLP-1 sur l'organisme. GLP-1 : *Glucagon-like peptide 1*. (Modifié d'après Müller *et al.*[80]).

a. Au niveau pancréatique

Le GLP-1 est responsable, avec le GIP[77], de l'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à une prise orale de glucose, comparativement à une administration intraveineuse, autrement appelé l'effet incrétine[81]. La présence de carbohydrates au niveau intestinal entraine la sécrétion de GLP-1. Celui-ci est sécrété par voie systémique et se fixe sur ses récepteurs au niveau des cellules beta pancréatiques où il stimule la sécrétion d'insuline. D'une part, il provoque une hausse du taux d'AMPc par activation de l'adénylate cyclase[82], permettant l'activation de la protéine kinase A (PKA)[83] et EPAC (*exchange proteins directly activated by cAMP*)[84], menant à l'augmentation du calcium cytosolique, qui aboutira à la sécrétion des granules d'insuline par exocytose. D'autre part, il potentialise l'effet du glucose, en particulier concernant l'influx calcique intracellulaire[85]. Il inhibe également la sécrétion de glucagon[86] et favorise la survie de la cellule beta[87], en augmentant sa prolifération[88] et diminuant l'apoptose[89] (Figure 18).

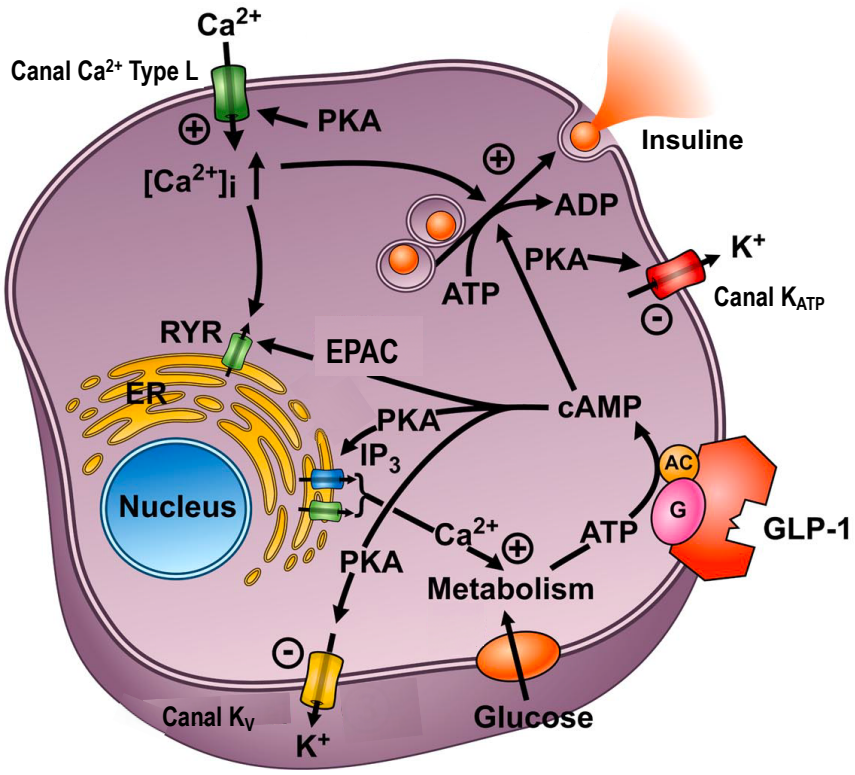


Figure 18. Mécanismes cellulaires d'action du GLP-1 conduisant à la sécrétion de l'insuline. PKA : protéine kinase A, EPAC : *exchange proteins directly activated by cAMP*, ER: réticulum endoplasmique, GLP-1: glucagon-like peptide 1, RYR: récépteur de la ryanodine, IP_3 : inositol triphosphate (Modifié d'après Holst[77]). *La liaison du GLP-1 à ses récepteurs entraîne l'activation de l'adénylate cyclase et l'élévation des niveaux intracellulaires d'AMPc, ce qui entraîne l'activation de la protéine kinase A (PKA) et du facteur d'échange guanine nucléotide II régulé par l'AMPc (AMPc-GEFII ou EPAC). Ces deux protéines sont susceptibles de jouer un rôle de médiateur dans la pléthore de mécanismes moléculaires : Fermeture des canaux K sensibles à l'ATP (KATP), inactivation des canaux Ca^{2+}, inhibition des canaux K à rectification retardée (Kv), mobilisation de Ca^{2+} à partir des réserves intracellulaires par une libération de Ca^{2+} induite par la PKA et EPAC, stimulant la synthèse d'ATP mitochondrial et déclanchant la libération exocytosique des granules d'insuline.*

b. Au niveau du tube digestif

Il intervient dans la régulation de l'absorption intestinale par l'intermédiaire du « frein iléal »[90]. La présence de nutriments dans l'intestin, en particulier dans l'iléon distal, entraine une diminution du transit gastro-duodéno-iléal, favorisant leur absorption. Plusieurs mécanismes interviennent : d'une part l'inhibition de la vidange gastrique[64], la modulation de la sécrétion biliopancréatique[65] et le ralentissement de la vitesse de transit dans l'intestin grêle[66]. Ces phénomènes sont médiés, entre autres, par la sécrétion de GLP-1 dans l'iléon

distal[91]. Cette sécrétion est précoce après le repas. Elle est observée dès la présence de nutriments dans le duodénum[79], malgré la faible présence des cellules L dans cette zone[76]. Des expériences de clampage du duodénum[79] suggèrent un contrôle de la sécrétion du GLP-1 dans l'iléon distal par le tube digestif proximal, médié par le GIP[92].

c. Régulation de la prise alimentaire

Les récepteurs du GLP-1 sont exprimés au niveau du système nerveux central[93] (Figure 19), dans l'hypothalamus au niveau du noyau arqué (ARC), de l'organe sous-fornical (SFO), du noyau paraventriculaire (PVN), de l'*area postrema* (AP) et du noyau du tractus solitaire (NTS). L'activation se fait soit de manière directe au niveau central[94] par le GLP-1 produit par l'intestin ou par du GLP-1 produit au niveau central (en particulier au niveau du NTS[95], soit de manière indirecte par l'intermédiaire du nerf vague[96,97], au niveau du NTS et de ARC. Le GLP-1 active directement les neurones POMC/CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*)[94] et inhibe, par l'intermédiaire d'une transmission GABAergique[98], les neurones PYY/AgRP[99], résultant en une diminution de la prise alimentaire.

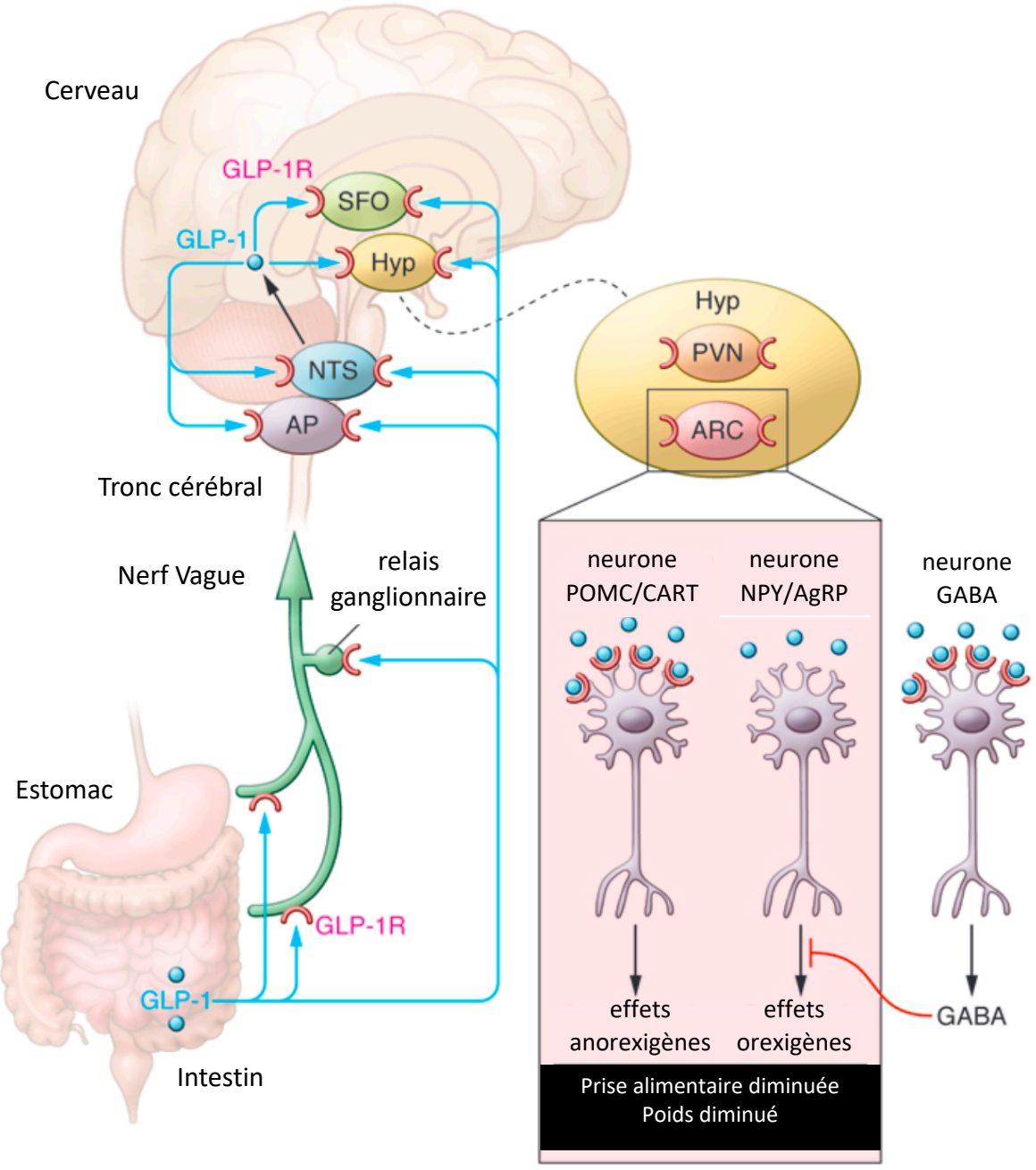


Figure 19. Régulation centrale de la prise alimentaire par le GLP-1. GLP-1 : Glucagon-like peptide 1, GLP-1-R: récepteur du GLP-1, AP : *area postrema*, NTS : noyau du tractus solitaire, SFO : organe sous fornical, Hyp : hypothalamus, PVN : noyau paraventriculaire, ARC : noyau arqué, POMC : proopiomélanocortine, CART : *cocaine and amphetamine-regulated transcript*, NPY : neuropeptide Y, AgRP : *agouti-related protein* . (Modifié d'après Baggio *et al.*[93]). *Le GLP-1 sécrété par l'intestin agit au niveau du système nerveux central, par l'intermédiaire du nerf vague ou bien par action directe, sur SFO, PVN, ARC, NTS, et AP. Au niveau neuronal, le GLP-1 active directement les neurones POMC/CART et indirectement inhibe, via la transmission GABAergique, le neurone à NPY/AgRP, ce qui entraîne collectivement des signaux qui réduisent la prise alimentaire.*

Au niveau cérébral, le GLP-1 semble également impliqué dans la prise hydrique[100], la mémoire et l'apprentissage[101], la neuroprotection[102], l'apoptose[103], la palatabilité[104], et le comportement de récompense[105].

d. Au niveau des autres tissus

Au niveau du muscle squelettique, le GLP-1 favorise l'utilisation du glucose[106] et améliore la sensibilité à l'insuline[107] (Figure 17). Au niveau cardiaque, le GLP-1 augmenterait la contractilité[108], le débit cardiaque[109], la survie des myocytes[110], la cardioprotection[109], la captation du glucose[108], la vasodilatation[109] et la fonction du ventricule gauche[111]). Il contribuerait également à moduler la pression artérielle[112] et la fréquence cardiaque[113]. Au niveau du rein, il augmenterait la diurèse[114] et la natriurèse[115]. Au niveau de l'os, il favoriserait la formation et le maintien du tissu osseux[116]. Au niveau du tissu adipeux, il favoriserait la lipolyse et la captation du glucose[117]. Au niveau du foie, il diminuerait la néoglucogenèse et la stéatose[80].

2. La régulation de la sécrétion intestinale de GLP-1

La sécrétion de GLP-1 par les cellules L est finement régulée. La présence de nutriments dans la lumière intestinale stimule la sécrétion de GLP-1 (phénomène du frein iléal). En présence de protéines ou d'acides aminés dans la lumière intestinale, on observe une hausse de la sécrétion de GLP-1[118] par l'intermédiaire d'un récepteur sensible au calcium (*calcium sensing receptor*, CaSR)[119] et par l'intermédiaire d'un récepteur couplé aux protéines G (GPCR61)[120]. Les carbohydrates, par l'intermédiaire de SGLT1[121], et les lipides alimentaires, par l'intermédiaire des GPCR (*free fatty acid receptor* (FFAR) 1 et 4 pour les AG à chaine longue[122] et FFAR2 pour les AG à chaine courte[123], GPCR119 pour le glycérol[124] ont également un rôle de stimulation. La sécrétion de GLP-1 est aussi régulée par d'autres molécules de signalisation

comme les acides biliaires (stimulation de la sécrétion par l'intermédiaire du GPCR *Takeda G protein-coupled receptor* (TGR5)[125] ou inhibition par l'intermédiaire de FXR (*farnesoid X receptor*)[126], ou les AG à chaine courte produits par le microbiote[127] (Figure 20). Sa sécrétion est également régulée par voie endocrine par le GIP du tube digestif proximal en réponse à un stimulus alimentaire par l'intermédiaire du GPCR GIPR[92].

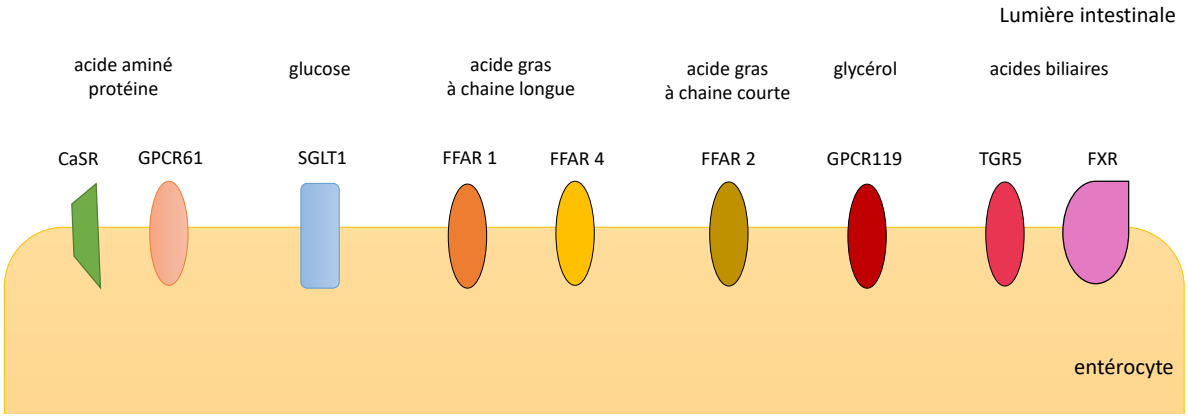


Figure 20. Principaux acteurs de la sécrétion intestinale de GLP-1. CaSR : *calcium sensing receptor*, GPCR : récepteur couplé aux protéines G 61, SGLT1 : sodium-glucose cotransport 1, FFAR : free fatty acid receptor, TGR5 : *Takeda G protein-coupled receptor*, FXR : *farnesoid X receptor*. (Modifié d'après Müller[80]).

C. Pathologie liée à une dysrégulation de la prise alimentaire : l'obésité

L'obésité est une pathologie multifactorielle. Il est observé chez les patients obèses un trouble de la régulation de la balance énergétique. Les signaux de régulation de la balance énergétique sont perturbés avec une diminution de la sécrétion postprandiale des peptides de la satiété comme le GLP-1[128] ou le PYY[129]. Une augmentation de la ghréline à jeûn a été rapportée chez le patient obèse[6] ainsi qu'une perte de sa cinétique postprandiale. Des immunoglobulines anti-ghréline promouvant l'hyperphagie en modulant la stabilité de la ghréline, permettant de prolonger son action, ont été mis en évidence chez le patient obèse[130].

Par ailleurs, il a été montré une association entre obésité et polymorphisme du gène de la ghréline, du GLP-1 et de son récepteur[131].

III. Chirurgie bariatrique : le cas du *gastric bypass*

A. Introduction sur la chirurgie bariatrique

Après avoir décrit l'anatomophysiologie du tube digestif, l'absorption des nutriments et la régulation de la prise alimentaire dans un système digestif natif et les pathologies associées, nous allons nous intéresser à comment le système digestif est modifié après chirurgie bariatrique, à partir du cas du *gastric bypass*.

1. La chirurgie bariatrique

La première procédure de chirurgie à visée de perte pondérale remonte à Henrikson en 1952 et consistait en une résection d'intestin grêle[132]. Le premier court-circuit, ou *bypass*, décrit par Kremen *et al.* chez le chien en 1954[133] était jéjuno-iléal. Payne *et al.* développent par la suite un *shunt* jéjuno-colique, où le jéjunum proximal est anastomosé au colon transverse[134] (Figure 21.A), qu'ils abandonneront rapidement, devant les diarrhées et troubles hydroélectrolytiques majeurs, au profit du *bypass* jéjuno-iléal (Figure 21.B)[135]. Dans celui-ci, les 36 premiers centimètres du jéjunum sont anastomosés aux 10 derniers centimètres de l'iléon, le reste de l'intestin se drainant dans un segment colique. Le bypass jéjuno-iléal est lui aussi grévé d'une lourde morbidité, liée entre autres à la malabsorption extrême et à l'anse biliaire borgne. Ceci poussera les équipes à développer d'autres procédures, comme le court-circuit gastrique ou *gastric bypass*.

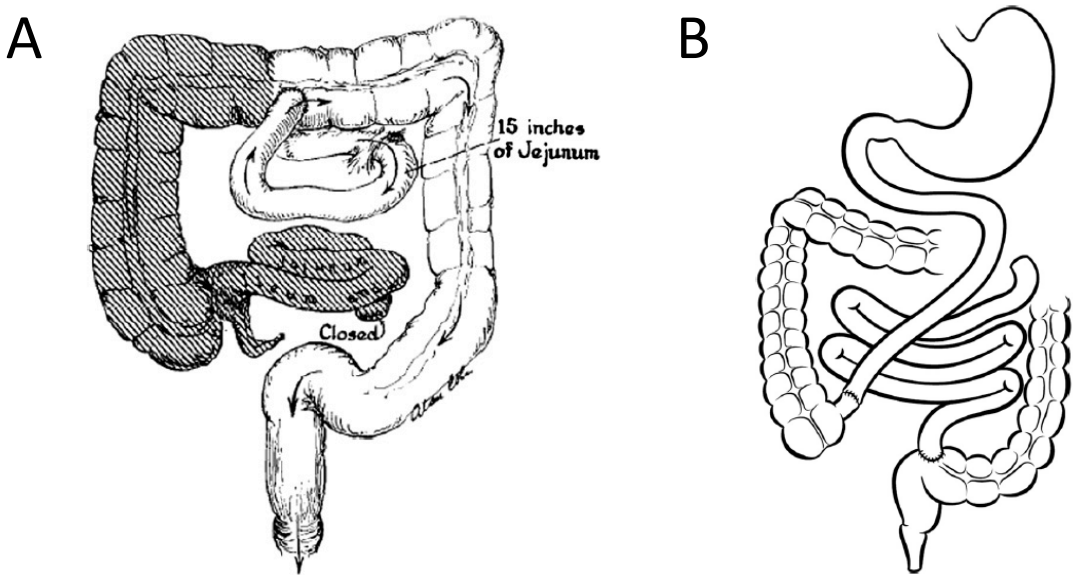


Figure 21. Procédures de shunts intestinaux. A) *Shunt* jéjuno-colique B) *Bypass* jéjuno-iléal (Modifié d'après Baker *et al.*[132]).

La chirurgie bariatrique a pour vocation la perte de poids. En parallèle de la progression fulgurente de l'incidence de l'obésité et de ses comorbidités[136], la chirurgie bariatrique s'est très largement répandue avec plus de 60000 interventions en France en 2017[137]. Celle-ci est largement réglementée et des critères stricts répondant aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2009[138] sont en vigueur. La chirurgie bariatrique est indiquée chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC)³40kg/m^2 ou un IMC³35kg/m^2, associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment les désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2 (DT2) et stéatohépatite non alcoolique (NASH), l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) et autres troubles respiratoires sévères ou les maladies ostéo-articulaires invalidantes), après 6 à 12 mois de prise en charge médicale bien conduite.

2. La chirurgie métabolique

Devant les bons résultats métaboliques de la chirurgie bariatrique (DT2[139], NASH[140]), celle-ci est rapidement également appelée chirurgie métabolique. Cependant, depuis quelques années, la séparation se creuse entre la chirurgie à visée métabolique, par opposition à la chirurgie bariatrique à visée pondérale. Les premières recommandations de traitement chirurgical du diabète de type 2 ont été publiées par Rubino *et al.* en 2010[141]. En 2016, de nouvelles recommandations cosignées par de nombreuses sociétés savantes entérinent la place de la chirurgie métabolique dans l'arsenal thérapeutique du patient diabétique obèse[142], à partir d'un IMC égal à 30 kg/m^2. Des essais chez des patients diabètiques non obèses (IMC £25 kg/m^2) montrent également des résultats prometteurs avec une rémission du diabète chez 82,3% de leur population à un an post-chirurgie, en regard d'une perte de poids limitée (-1,7 points d'IMC en moyenne à un an)[143].

B. Procédures de court-circuit (*bypass*)

1. Définitions

Le *gastric bypass* (Figure 22.A) divise l'estomac en une poche gastrique, de taille variable, et un estomac exclu. La continuité digestive est rétablie par un montage en Y (Roux-en-Y *gastric bypass*, RYGB) ou un montage en omega (*One anastomosis gastric bypass*, OAGB).

Les différents segments intestinaux (Figure 22.B) sont nommés en fonction de leur contenu :

- L'anse alimentaire (AA) correspond au segment d'intestin dans lequel les nutriments circulent sans contact avec les sécrétions biliopancréatiques. Il est égal à 0 dans l'OAGB.
- L'anse biliaire (AB) correspond au segment d'intestin, mesuré à partir de l'angle duodenojéjunal, dans lequel les sécrétions biliopancréatiques circulent de façon isolée. Elle est appelée anse afférente dans l'OAGB par certains auteurs.

- L'anse commune (AC) correspond au segment d'intestin où les nutriments sont en contact avec les sécrétions biliopancréatiques. Elle est située entre l'anastomose, jéjunojéjunale en cas de RYGB ou gastro-jéjunale en cas d'OAGB, et la valvule iléo-caecale. Elle est appelée anse efférente dans l'OAGB par certains auteurs.
- L'anse alimentaire totale (AAT) correspond au trajet emprunté par les nutriments dans le tube digestif, soit la somme de l'anse alimentaire et de l'anse commune. Elle équivaut à la totalité de l'intestin grêle moins l'anse biliaire. Au sein de cette entité, le ratio anse alimentaire / anse commune (RAA/C) correspond à la variation de longueur de l'anse alimentaire et de l'anse commune, l'anse biliaire étant fixée.

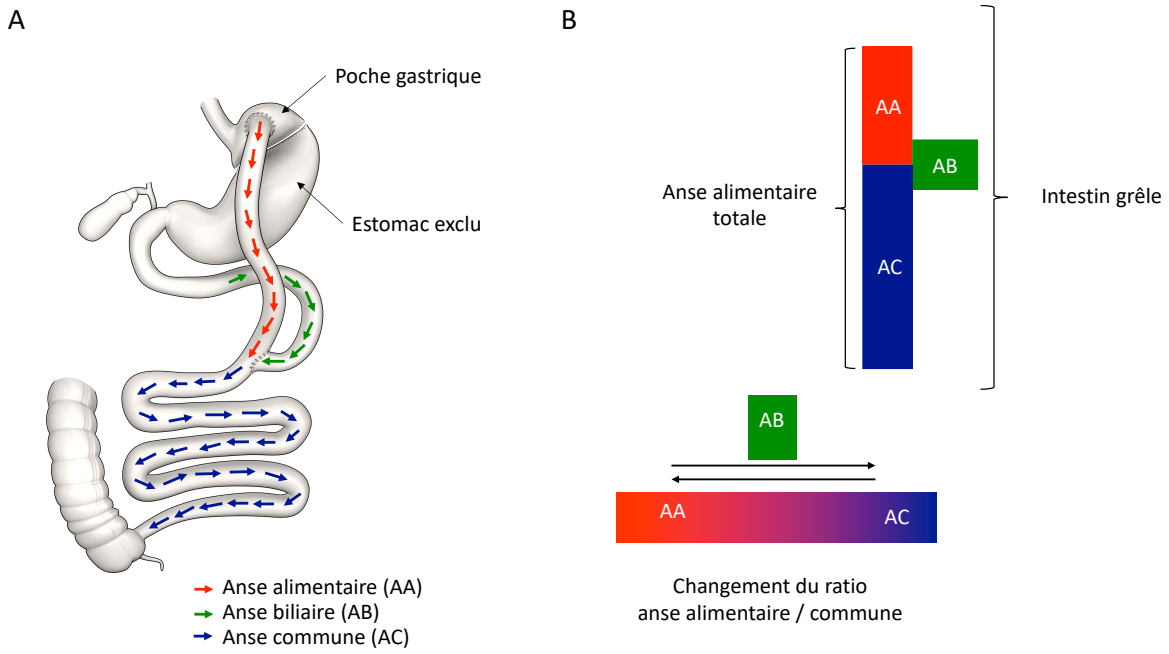


Figure 22. Procédure du *gastric bypass*. A) Schéma, B) Définitions des différents segments intestinaux. *Zone rouge/flèche rouge : anse alimentaire (AA), zone verte/flèche verte : anse biliaire (AB), zone bleue/flèche bleue : anse commune (AC). L'intestin grêle ayant une longueur totale fixée, à AB égale, la modification de longueur de l'AA modifie automatiquement la longueur de l'AC, changeant le ratio AA/AC.*

2. Gastric bypass

Développé par Mason et Ito[144] comme une alternative au *bypass* jéjuno-iléal, le *gastric bypass* dans sa forme initiale comprend une poche gastrique horizontale de 10 à 15 % du

volume gastrique, et un montage en oméga avec une AB courte (65cm) (Figure 23.A). Il évolue rapidement avec d'une part une diminution du volume gastrique jusqu'à une poche de 30 mL[145], afin de favoriser le contrôle pondéral, et d'autre part une modification du montage intestinal. En 1977, Griffen *et al.* publient un montage en Y avec une AA de 30 cm et une AB de 30 cm, permettant l'amélioration de vomissements bilieux[146] (Figure 23.B). Torres *et al.* modifient la poche gastrique en favorisant sa création sur la petite courbure, plus facile d'accès, mieux vascularisée, et moins sujette à la distension[147]. Les longueurs d'anses sont progressivement modifiées pour favoriser la perte de poids[148], jusqu'à arriver à la procédure stantardisée actuelle, comportant une poche gastrique de 20 mL, une AA de 1m50 et une AB de 50cm (Figure 23.C). Plus récemment, Rutledge a développé l'OAGB, un montage en omega avec une poche gastrique verticale plus longue et une longue AB[149]. L'AC n'est classiquement pas mesurée et est de longueur variable, correspondant au reste de l'intestin (Figure 23.D).

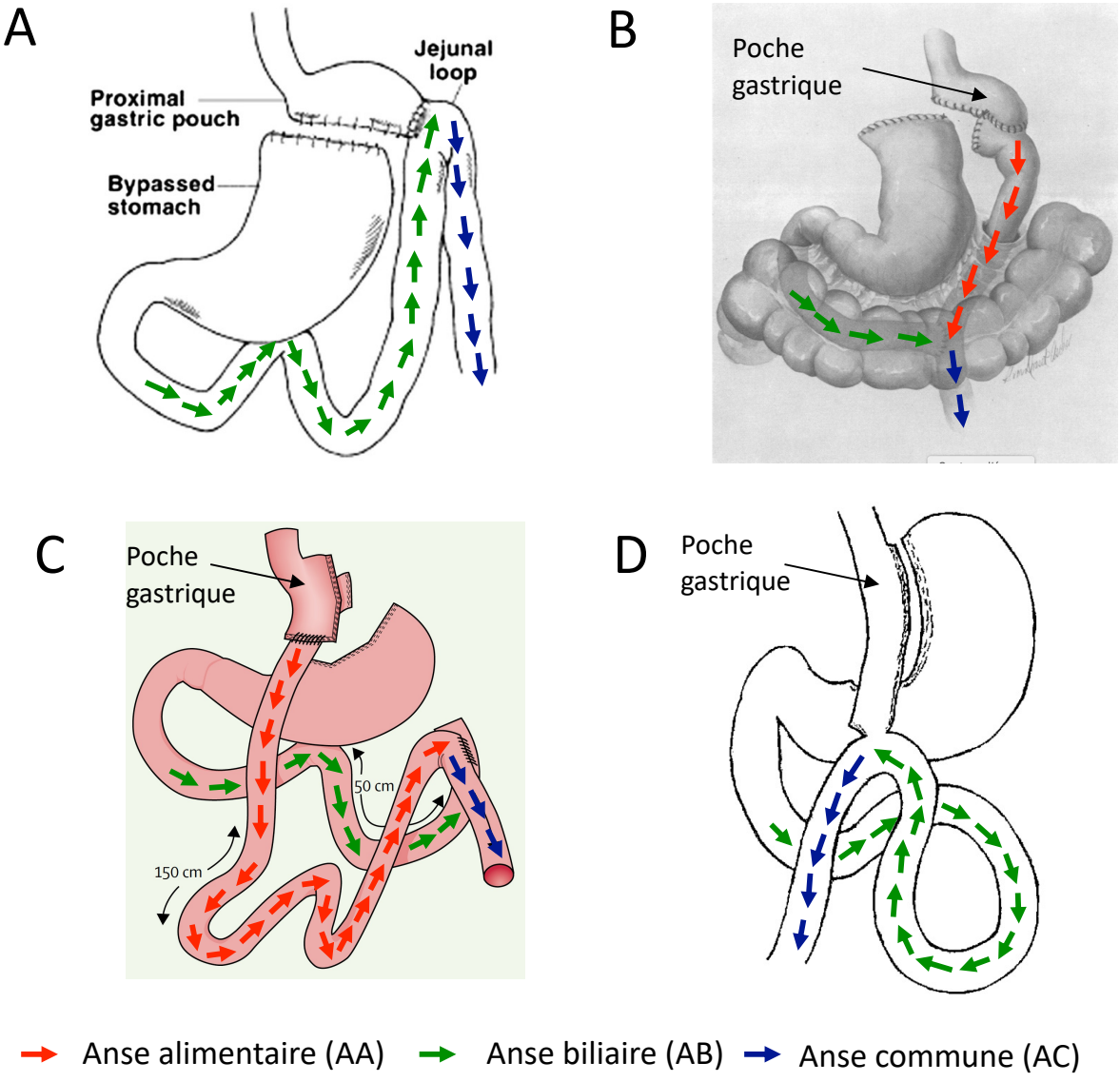


Figure 23. Evolution de la procédure du gastric bypass. *Flèche rouge : anse alimentaire (AA), Flèche verte : anse biliaire (AB), Flèche bleue : anse commune(AC).* A) Bypass selon Mason, *avec poche gastrique horizontale et montage en omega pré-mésocolique* (d'après Mason et Ito[144]), B) Bypass selon Griffen, *avec poche gastrique horizontale et montage en Y trans-mésocolique à anses courtes* (d'après Griffen *et al.*[146]), C) *Bypass* standard actuel *avec courte poche gastrique verticale, et montage en Y pré-mésocolique à anses standardisées (AA=150cm, AB=50cm, AC= reste du grêle)* (d'après Robert *et al.*[150]), D) *One anastomosis gastric bypass avec longue poche gastrique verticale et montage en omega pré-mésocolique* (d'après Rutledge[149]).

3. Techniques malabsorptives

Même si le RYGB est une intervention efficace en termes de perte de poids (perte d'excès de poids (PEP) à deux ans = -85,8%[150]) et de résolution des comorbidités cardiovasculaires (taux de rémission du diabète à deux ans = 38%[150], il existe des situations

d'échecs pondéraux ou de regains pondéraux secondaires[151]. Ces situations ne sont pas rares et sont estimées autour de 20%[151], voire 35% chez le superobèse[152]. C'est dans cette optique que les techniques malabsorptives ont été développées, en parallèle du *gastric bypass.*

a. Diversion biliopancréatique

C'est dans les années 70 que Scopinaro *et al.* développent la diversion biliopancréatique (BPD)[153], en alternative au bypass jéjuno-iléal. L'anse alimentaire est longue (200cm) et l'anse commune est courte (50 cm). L'anse biliaire est longue et de taille indéterminée (Figure 24.A). La technique est volontairement peu restrictive, avec un volume gastrique de 200 à 500mL. L'anse biliaire longue évite la problématique de l'anse biliaire borgne. Cette procédure a montré de très bons résultats à long terme avec un taux de rémission du diabète à 10 ans de l'ordre de 98%[154] et une PEP maintenue à plus de 75%. En contrepartie de ces excellents résultats, la BPD est responsable de carences sévères, de diarrhées et de dénutrition protéique (PD) qui nécessitent un suivi rapproché.

b. Duodenal switch

Dans les années 1980, Hess et Marceau développent une variante de BPD, en changeant la gastrectomie distale de Scopinaro pour une gastrectomie longitudinale avec conservation du pylore (BPD avec *duodenal switch*, BPD/DS) (Figure 24.B)[155,156]. L'AC mesure 1m et l'AA 2m50. Cette intervention obtient des résultats similaires à la BPD avec une diminution des phénomènes de *dumping* (malaises hypoglycémiques postprandiaux précoces dus à l'arrivée rapide des nutriments dans le tube digestif responsable d'un pic hyperinsulinémique) du fait de la conservation du pylore[157]. Cependant, du fait de difficultés techniques et de la morbidité, ces interventions sont peu réalisées (moins de 1% à l'échelle mondiale[158].

c. Single anastomosis duodeno ileal – switch with sleeve

Afin de diminuer les difficultés techniques tout en conservant les résultats pondéraux et métaboliques, l'équipe de Torres développe à partir du BPD/DS un montage en omega, le *single anastomosis duodeno ileal switch with sleeve* (SADI-S[159]), (Figure 24.C). Il présente la même gastrectomie longitudinale que le BPD/DS, mais un montage en omega sans anse alimentaire. L'anse commune, initialement mesurée à 2m, a été augmentée à 2m50 en raison des carences[160].

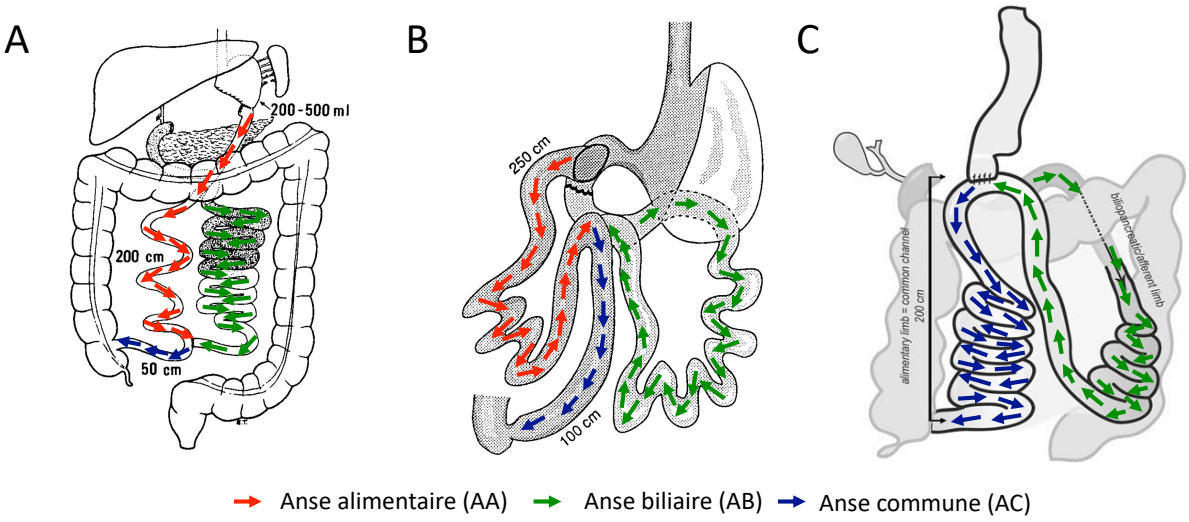


Figure 24. Techniques malabsorptives. *Flèche rouge : anse alimentaire (AA), Flèche verte : anse biliaire (AB), Flèche bleue : anse commune(AC).* A) Diversion biliopancréatique (d'après Scopinaro *et al.*[153]), B) *Duodenal Switch* (d'après Marceau *et al.*[155]), C) *Single anastomosis duodeno ileal bypass with sleeve* (d'après Sanchez Pernaute *et al.*[159]).

d. Distal gastric bypass

Dans la quête de résultats pondéraux et métaboliques supérieurs tout en limitant les complications nutritionnelles, de nouvelles variantes du *gastric bypass* ont été développées, avec une nomenclature diverse (« *gastric bypass* distal »[161], « anse allongée »[162], « longue anse »[163], « très très longue anse »[164]). Afin d'uniformiser la nomenclature, Mahawar *et al*. ont proposé une classification (Tableau 3) des variantes de *gastric bypass*, basée sur la longueur du court-circuit et l'anse qui est modifiée[165].

Type	Description
Gastric bypass proximal (PGB)	AC non mesurée, généralement >200cm
PGB court	AA + AB £ 130cm
PGB standard	AA + AB entre 131 et 200cm
PGB long	AA + AB ³ 201 cm
*Gastric bypas*s distal (DGB)	AC fixe, £ 200cm
DGB AB longue	AB non mesurée, majorité du grêle
DGB AA longue	AA non mesurée, majorité du grêle

Tableau 3. Classification des procédures de *gastric bypass* selon les longueurs d'anse. (Modifié d'après Mahawar *et al*.[165]).

Le point capital de ces modifications et de leur retentissement est la longueur de l'intestin grêle. Sa longueur varie de 3 à 11m selon les données des séries autopsiques[166,167], avec une longueur moyenne de 6 à 7m. Chez le patient obèse, la revue des différentes séries de la littérature (Tableau 4) retrouve une longueur allant de 2,25 à 11,40m, avec une moyenne de 6,13cm. En plus de la variation interindividuelle, il existe une hétérogénéité des techniques de mesure selon les séries.

Author	Year	Country	n	Min	Max	Mean	sd
Schiavon *et a*l.[168]	2018	Brasil	45	550	930	716,3	-
Hess *et a*l.[169]	2003	USA	1350	345	1140	-	-
Gleysteen *et a*l.[170]	2009	USA	100	302	792	498	-
Chen *et a*l.[171]	2019	Taiwan	73	490	700	609	48
Thurnheer *et a*l.[172]	2012	Switzerland	355	-	-	759	101
Abellan *et a*l.[173]	2014	Spain	151	335	860	573	-
Savassi Rocha *et a*l.[174]	2008	Brasil	100	434	990	671,4	115,7
Kaska *et a*l.[175]	2014	Poland	93	325	650	480,9	108,2
Nergaard *et a*l.[176]	2014	Iceland	650	420	870	620	-
Navez *et a*l.[177]	2016	Belgium	90	380	815	585,1	94,6
Käkelä *et a*l.[178]	2018	Finland	70	530	1060	743,4	113,6
Shah *et a*l.[179,180]	2019	Norway	187	420	870	620	-
Ahmed *et a*l.[181]	2019	USA	547	225	1015	612.6	147,1
Gupta *et a*l.[182]	2016	India	25	410	1000	680,4	131,8
Borbely *et a*l.[183]	2016	Switzerland	79	400	900	551.6	-
Ruiz Tovar *et a*l.[184]	2020	Spain	250	430	600	506,5	23.2
Soong *et a*l.[185]	2019	Taiwan	470	400	1100	744,4	119,3
Van der burgh *et a*l.[186]	2020	Netherlands	44	-	-	615	110
Komaei *et a*l.[187]	2019	Italy	32	410	930	625,6	110,5

Tableau 4. Revue de la littérature concernant la longueur de l'intestin grêle chez les patients obèses.

IV. Effets métaboliques du *gastric bypass* et mécanismes d'actions

Depuis sa naissance dans les années 1960, la chirurgie bariatrique et le *gastric bypass* sont en constante évolution afin d'améliorer ses résultats et de diminuer ses effets indésirables. Nous allons maintenant détailler ses effets métaboliques puis dans un second temps les mécanismes d'action suspectés, en les rattachant, quand cela est possible à l'anse intestinale à laquelle ils sont imputables (Tableau 5).

	AA	AB	AC
Perte de poids			
Longueur de l'AB		188,189,190–192	
Longueur de l'AC			174,193
Changement dans le RAA/C	148,170,194–196		148,170,194–196
Amélioration de l'homéostasie glucidique			
Augmentation de la captation intestinale du glucose depuis le sang	197–199	199	199
Diminution de l'absorption intestinale du glucose depuis la lumière intestinale	200,201		
Longueur de l'AB		192	
Longueur de l'AC			175,182,202
Changement dans le RAA/C	194,203,204		194,203,204
Amélioration des comorbidités			
Dyslipidémies	204		178,204
Dénutrition			
Dénutrition protéique		205	171,206,207
Carence vitaminique		190	
Insuffisance pancréatique exocrine			183,208
Diarrhée			209
Malabsorption des graisses		210,211	
Modification de la sécrétion des entérohormones			
Plasticité intestinale	176,197,212,213		212–214
Longueur des anses	194,203,215	216	194,203,217
Modification des acides biliaires		191,192,211,218	

Tableau 5. Revue de la littérature des mécanismes d'action suspectés du gastric bypass en relation avec les différentes anses. AA : anse alimentaire, AB : anse biliaire, AC : anse commune.

A. Effets métaboliques

1. Poids

Le but initial de la chirurgie bariatrique est la perte de poids. Comparativement au traitement médical, le *gastric bypass* permet une perte pondérale rapide et significative (Figure 25.A)[219], maintenue à 20 ans[220]. Ces résultats ont été reproduits dans de nombreux essais randomisés contrôlés[221,222]. Cette perte de poids s'installe aux dépens de la masse maigre et de la masse grasse[221].

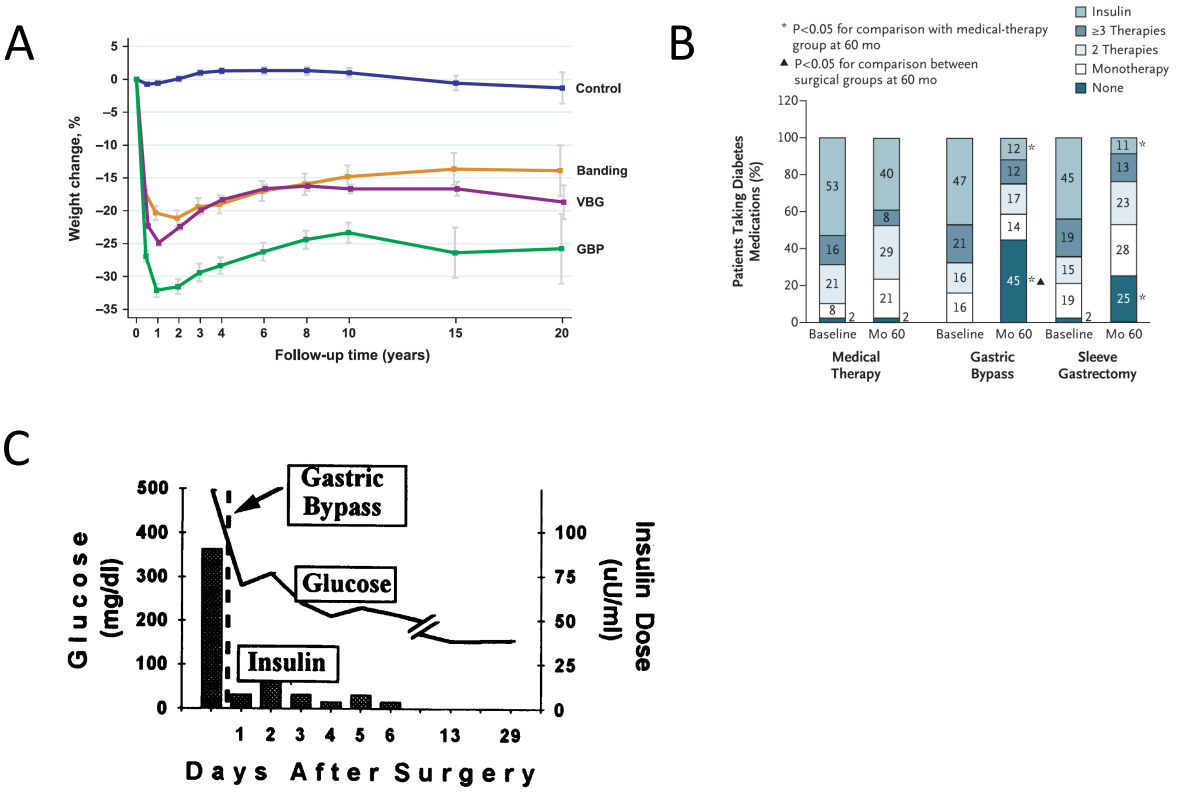


Figure 25. Résultats cliniques du gastric bypass. A) Résultats pondéraux de la SOS study (d'après Sjostrom *et al.*[219]), B) Résultats à 5 ans sur la rémission du diabète de l'essai STAMPEDE (d'après Schauer *et al.*[222]), C) Résultats précoces du *gastric bypass* sur l'équilibre glycémique (d'après Pories *et al.*[139]).

2. Comorbidités métaboliques cliniques

Le *gastric bypass* permet une amélioration de l'équilibre glycémique après chirurgie[221] avec une rémission complète du diabète chez 45% des patients à 5 ans[222] (Figure 25.B), une

amélioration du contrôle glycémique et du nombre de thérapies chez les autres. L'amélioration de l'homéostasie glucidique apparait précocement après l'intervention, dès les premiers jours[139] (Figure25.C), suggérant l'existence de mécanismes indépendant de la perte de poids[223].

Le *gastric bypass* induit une amélioration du contrôle tensionnel dans l'hypertension liée à l'obésité[224], avec une diminution du nombre de thérapies, voire une rémission chez près de 50% des patients à un an[225]. Il permet également une amélioration des paramètres lipidiques comparativement au traitement médical avec une diminution des triglycérides[225], une diminution du LDL cholesterol[225] et une hausse du HDL cholesterol[221]. Par ailleurs, la NASH est améliorée après *gastric bypass*[226], avec une diminution de l'inflammation et une régression de la fibrose[227].

3. Insulinosensibilité

Les premières observations de l'amélioration de l'insulinosensibilité dans le muscle remontent à 1982 où Halverson *et al*. rapportent un doublement de l'expression des recepteurs à l'insuline dans le muscle après *gastric bypass,* associé à une augmentation de l'insulinosensibilité[228]. Au niveau hépatique, le *gastric bypass* améliore l'insulinosensibilité avec une augmentation de la captation du glucose et une diminution de la néoglucogénèse[229]. Au niveau du tissu adipeux, il est observé après *gastric bypass* une diminution de la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires et une augmentation de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires[230] .

B. Mécanismes d'action

1. Mécanismes imputés aux anses

a. Anse alimentaire

i. Perte de poids

Concernant la perte de poids, il n'y a pas de données dans la littérature rapportant un rôle de l'anse alimentaire au sens strict à la perte de poids. Les études comparant la longueur de l'anse alimentaire modifient en réalité le ratio anse alimentaire / anse commune (cf. paragraphe III.B.1).

ii. Amélioration du métabolisme glucidique

Plusieurs mécanismes sont imputés à l'anse alimentaire en ce qui concerne l'amélioration du métabolisme glucidique observée après *gastric bypass*.

Une hyperplasie de l'anse alimentaire après RYGB a été mise en évidence chez le rat[197,198,212], le cochon[213] ou l'Homme[197], en réponse à l'exposition à des nutriments non digérés. Celle-ci est associée à une modification du métabolisme des entérocytes avec modification de l'expression des gènes de l'hypoxie et modification de l'expression à la membrane basolatérale des entérocytes du transporteur passif du glucose GLUT1[197,198], habituellement observé dans l'intestin fœtal. Celle-ci est associée à une augmentation de la capture du glucose depuis le sang dans un modèle de rat métabolique[198], comme chez l'Homme[197], contribuant ainsi à l'amélioration de la glycémie. Par ailleurs, il est observé dans cette anse alimentaire hyperplasique une augmentation de la glycolyse et du métabolisme de la glutamine[198], acide aminé clé du métabolisme de l'entérocyte[231]. Dans un modèle de rat, Wolff *et al.* ont montré une augmentation du transport de la glutamine associée à une augmentation de l'expression de ses transporteurs[199]. L'ensemble de ces données suggère le développement d'un hypermétabolisme des entérocytes de l'anse intestinale exposée aux nutriments non digérés, résultant en une hyperplasie de l'anse alimentaire. La redirection de ces ressources vers l'anse alimentaire hypermétabolique contribue à l'amélioration de l'homéostasie glucidique après *gastric bypass*.

Par ailleurs, l'hyperplasie de l'anse alimentaire est associée à une augmentation du nombre de cellules endocrines[176,197,212], pouvant contribuer à une augmentation de la sécrétion d'entérohormones. Par ailleurs, la longueur des anses peut directement impacter le type de sécrétion d'entérohormones, puisque les cellules entéroendocrines sont réparties dans l'intestin selon un gradient proximal-distal ou inversement selon leur type cellulaire (paragraphe I.A.1.c). Palah *et al.* ont montré dans une étude chez l'Homme un nombre différent de cellules exprimant le GIP à 60 ou 200cm de l'angle de Treitz, suggérant des effets métaboliques différents selon la longueur de l'anse alimentaire[232]. Dans une méta-analyse de 24 études regroupant 368 patients, Jirapinyo *et al.* ont identifié la longueur de l'anse alimentaire comme seul facteur prédictif de sécrétion de GLP-1[215].

Enfin, la diversion biliaire [201], induite par la création de l'anse alimentaire, participe à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Dans l'environnement pauvre en sodium de l'anse alimentaire, en raison de l'absence de bile, l'absorption du glucose par l'intermédiaire de SGLT1 n'a pas lieu[200] (Figure 26).

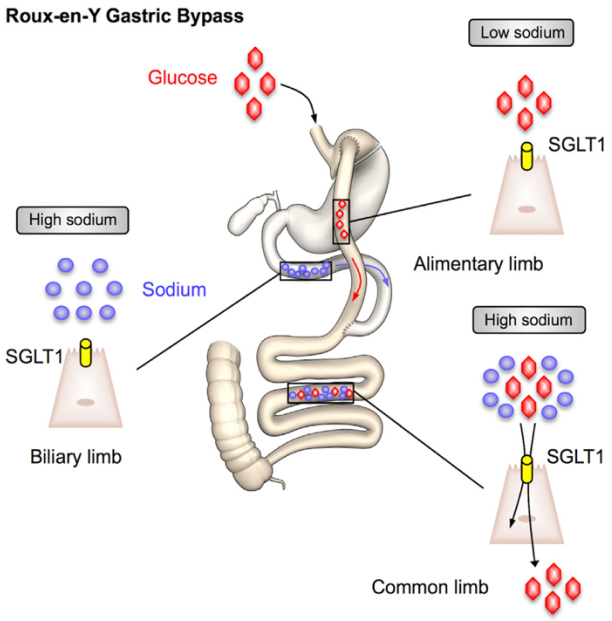


Figure 26. Représentation schématique de l'absorption intestinale des glucides après *gastric bypass.* *(*d'après *Baud et al.*[200]*).*

iii. Malabsorption

Il n'y a pas de données dans la littérature reliant la longueur de l'anse alimentaire à la malabsorption.

b. Anse biliaire

i. Perte de poids

Il est suggéré dans la littérature que la longueur de l'anse biliaire est un élément clé de la perte de poids après *gastric bypass*[176]. Dans une étude chez le rat, Miyachi *et al.*[191] ont montré que la perte de poids est liée à la longueur de l'anse biliaire, indépendamment du RAA/C dans l'AAT. Les données chez l'Homme sont moins claires. Dans une étude rétrospective sur plus de 1000 patients opérés de BPD-DS, Hamoui *et al.* ont montré que le ratio longueur de l'anse biliaire/ longueur de l'intestin total était corrélé à la perte de poids plutôt que la longueur de l'anse biliaire en tant que telle [190] chez le patient super obèse. Dans une étude rétrospective de 653 patients opérés d'un OAGB, Kermansaravi *et al.* rapportent que la longueur de l'anse biliaire est un facteur prédictif faible de la perte de poids, le poids préopératoire, l'âge, le sexe et le diabète de type 2 étant des facteurs prédictifs plus forts[189]. Dans une cohorte de plus de 2500 patients opérés d'OAGB, Musella *et al.* ont montré qu'une perte de poids excessive était associée à une anse biliaire de plus de 2m50[188]. Dans une cohorte prospective de 1309 patients, Ansar *et al.* ont montré que la longueur de l'anse biliaire était un facteur de risque d'échec de perte de poids, au même titre qu'un IMC préopératoire élevé et que l'hyperphagie[233]. L'ensemble de ces séries rétrospectives pose cependant le problème du choix de la longueur de l'anse biliaire, adaptée au BMI préopératoire du patient.

ii. Amélioration de l'homéostasie glucidique

Il y a peu de données concernant l'effet de l'anse biliaire sur l'homéostasie glucidique. Dans un modèle métabolique de rat, Ise *et al.* ont montré que la longueur de l'anse biliaire,

anses alimentaire et commune fixées, module la réponse du glucose lors d'un repas test[192]. Patricio *et al*. ont montré que la longueur de l'anse biliaire était corrélée à la sécrétion de GLP-1[216] .

iii. Malabsorption

Des inquiétudes ont été évoquées concernant les risques de dénutrition associées à une anse biliaire longue[150,234]. Dans une étude chez l'Homme, Jarak *et al.* ont montré que la longueur de l'anse biliaire ne modifiait pas l'absorption d'acides aminés lors d'un repas test[235]. Plusieurs études rétrospectives relient la longueur de l'anse biliaire et le risque de carences[190,205]. Dans une étude expérimentale chez l'Homme, Odstrcil *et al.* ont montré que la malabsorption des lipides était corrélée à la longueur de l'anse biliaire[210]. Une explication à ce phénomène pourrait être la réabsorption des acides biliaires dans l'anse biliaire en l'absence de fixation aux lipides alimentaires[211], responsable alors d'une diminution de leur concentration dans l'anse commune pour permettre l'absorption des lipides intestinaux.

c. Anse commune

i. Perte de poids

La longueur de l'anse commune ne semble pas être corrélée à la perte de poids, comme rapporté dans les études cliniques de Navez *et al*.[177] et Käkela *et al*.[178], même si dans une étude sur 100 patients, Savassi-Rocha *et al*. ont montré que la perte de poids était corrélée à la longueur de l'anse commune, la longueur des anses alimentaire et biliaire étant fixée, uniquement dans le sous-groupe des patients super obèses ou de sexe masculin[174]. Dans une série de 300 patients après OAGB, Ruiz-Tovar *et al.* ont rapporté que la longueur optimale pour obtenir un IMC<25 était un ratio anse commune / intestin total autour de 0,4 pour maximiser la perte de poids et limiter les complications nutritionnelles[184].

ii. Amélioration de l'équilibre glycémique

Plusieurs études cliniques rapportent une association entre la longueur de l'anse commune et l'amélioration du contrôle glycémique[175,182,202]. L'anse commune semble également présenter, à l'instar de l'anse alimentaire, une hyperplasie[212,214] avec augmentation du nombre de cellules endocrines[236]. La présence de nutriments non digérés dans l'anse commune est associée à la sécrétion de plusieurs entérohormones (GLP-1, PYY, Oxyntomoduline)[91], comme illustré par la transposition iléale[217].

Une corrélation positive entre le taux de triglycérides et la longueur de l'anse commune a été également rapportée chez l'Homme[178]. A l'inverse, dans un essai contrôlé randomisé, Schiavon *et al*. ont montré que la longueur de l'anse commune n'influence pas la rémission de l'hypertension ou les facteurs de risque cardiovasculaire[225].

iii. Malabsorption

L'anse commune représente la zone où les aliments et les sécrétions digestives sont en contact. Elle représente la zone d'intérêt après *gastric bypass*, suffisamment longue pour ne pas entrainer de malabsorption sévère mais assez courte pour obtenir un effet du *gastric bypass*. Elle n'est pas mesurée traditionnellement dans le *gastric bypass*, seulement dans les procédures dites malabsorptives type diversion biliopancréatique.

La notion de longueur minimale d'anse commune n'est cependant pas claire. Dans une étude clinique sur 20 patients, Caruana *et al*. ont montré un risque augmenté de dénutrition protéique en cas d'anse commune inférieure à 30% du grêle total[206]. Dans la série de Khalaj *et al.* de 189 OAGB, leur taux de révision pour dénutrition était de 3,7%. Parmi les 7 patients réopérés, 6 avaient une anse commune de plus de 3m[205]. La dernière patiente présentait une anse commune de 108cm et est décédée après sa chirurgie de révision[207]. Dans la série de Keleidari *et al*., le taux de réversion après OAGB était de 1,4% et toutes les anses communes

mesuraient plus de 250cm[237]. Dans une étude clinique sur 79 patients, Borbély *et al.* ont montré qu'une anse commune courte était associée à une insuffisance pancréatique exocrine[183]. Dans une petite série expérimentale, O'Keefe *et al.* rapportent des taux d'enzymes pancréatiques diminués dans les sécrétions de l'anse commune en postprandial, négativement corrélés au taux plasmatique de PYY[208].

d. Ratio anse alimentaire/anse commune

i. Perte de poids

Plusieurs études suggèrent un lien entre le changement du ratio AA/AC, l'anse biliaire étant fixée, et la perte de poids, à la fois chez l'animal[194] et chez l'Homme[148,170,196]. Les résultats chez l'Homme sont cependant à tempérer puisque d'autres études, en particulier chez les patients super obèses, ne retrouvent pas ce lien[179,204].

ii. Amélioration de l'homéostasie glucidique

Dans un modèle de syndrome métabolique chez le rat, Han *et al.* ont montré que la modification du RAA/C était associée à une amélioration de l'homéostasie glucidique[203]. Ces résultats ont également été observés dans un RCT chez le super obèse[204], avec une augmentation de la rémission du diabète. La modification du RAA/C a également été associée à la rémission de la dyslipidémie[204] et l'augmentation de sécrétion de GLP-1[194,203].

iii. Malabsorption

Il n'y a pas de données dans la littérature rapportant un lien entre RAA/C et malabsorption.

2. Autres mécanismes

a. Satiété précoce

Après *gastric bypass*, on observe une satiété précoce. Celle-ci est due, d'une part, à la petite poche gastrique et, d'autre part, à la sécrétion d'hormones entérodigestives. Lors de la réalisation du *gastric bypass*, l'estomac est divisé en deux parties, la petite poche gastrique, de

volume variable[238] et l'estomac exclu. L'afflux d'aliments dans la poche gastrique entraine une distension de celle-ci, sans augmentation des pressions[239]. La distension de la poche gastrique active le système nerveux central par l'intermédiaire du nerf vague[240]. Par ailleurs, la prise alimentaire après *gastric bypass* entraine une augmentation de la sécrétion d'entérohormones telles que GLP-1[241], PYY[63], GLP-2[241], agissant au niveau du système nerveux central pour induire une satiété précoce[63].

b. Restriction calorique

Le *gastric bypass* diminue la prise alimentaire. La diminution de l'apport calorique permet une perte de poids[242] et l'amélioration de l'homéostasie glucidique[243], avec amélioration de l'insulinosensibilité[244]. La restriction calorique améliore à long terme la survie en bonne santé [245]. Odstrcil *et al.* ont montré chez l'Homme que la restriction calorique était responsable de 94 et 89% à 5 et 14 mois de la diminution de l'apport énergétique comparativement à la malabsorption[210]. La restriction calorique après *gastric bypass* est médiée, en partie, par l'augmentation en réponse à un repas des entérohormones telles que GLP-1 et PYY[246]. Cependant, la restriction calorique seule n'explique pas l'ensemble des améliorations observées après *gastric bypass*[247].

c. Détection duodénojéjunale des nutriments

L'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum et le jéjunum proximal est détectée par de nombreux récepteurs. D'une part, des mécanorécepteurs présents dans le duodénum et le jéjunum sont sensibles à la distension de ceux-ci par le bol alimentaire[248], entrainant la stimulation des branches du nerf vague. D'autre part, les cellules endocrines du duodénum sont porteuses de chémorécepteurs, permettant la sécrétion de GIP lors de la présence de nutriments dans le duodénum[79], à l'origine de la sécrétion postprandiale de GLP-1 par l'iléon distal. Le jéjunum proximal est également le siège de chémorécepteurs, impliqués dans

l'amélioration de l'équilibre glycémique après *bypass*[249]. Le passage du bol alimentaire par le duodénum et le jéjunum proximal après *gastric bypass* annule les changements de l'équilibre glycémique induits par le *gastric bypass*[250].

V. Le modèle porcin

A. Le miniporc Gottïngen

1. Origine

Le miniporc Göttingen a été développé dans les années 1960 à l'université de Göttingen en Allemagne, en croisant des miniporcs vietnamiens, des miniporc du Minnesota et des porcs Landrace allemands, permettant l'obtention de leur petite taille caractéristique[251] et le maintien d'une stabilité phénotypique et génétique[252]. La maturité sexuelle est obtenue vers l'âge de 2 ans, avec un poids moyen de 35 à 40kg[251], permettant une manutention facilitée et contribuant à sa large utilisation comme modèle animal.

2. Utilisation en recherche

Le miniporc Göttingen présente de nombreuses similitudes avec l'Homme, ce qui en fait un excellent modèle de recherche dans de nombreux domaines[252,253]. Du fait de la proximité de son anatomie et de sa physiologie digestive avec l'Homme, le miniporc est également largement utilisé comme modèle dans l'étude des maladies métaboliques[251,254,255]. Du fait de sa taille et de son anatomie digestive, la transposition des procédures de chirurgie digestive est aisée, à la fois par voie ouverte et par voie cœlioscopique[254], chez l'animal obèse ou non.

B. Anatomophysiologie comparative du tube digestif

1. Tube digestif

Le porc est un animal monogastrique, comme l'Homme. Son tube digestif comporte un estomac, l'intestin grêle (environ 10m) et le colon, avec un cæcum où a lieu la fermentation (Figure 27.A)[256] A la différence de l'Homme, le porc présente un colon en spirale, localisé dans

l'hémi-abdomen gauche (Figure27.B) et l'intestin grêle est localisé dans l'hémi-abdomen droit[257]. Le système biliopancréatique est similaire à celui de l'Homme, avec un drainage des sécrétions biliaires et pancréatiques dans le duodénum, par deux canaux distincts.

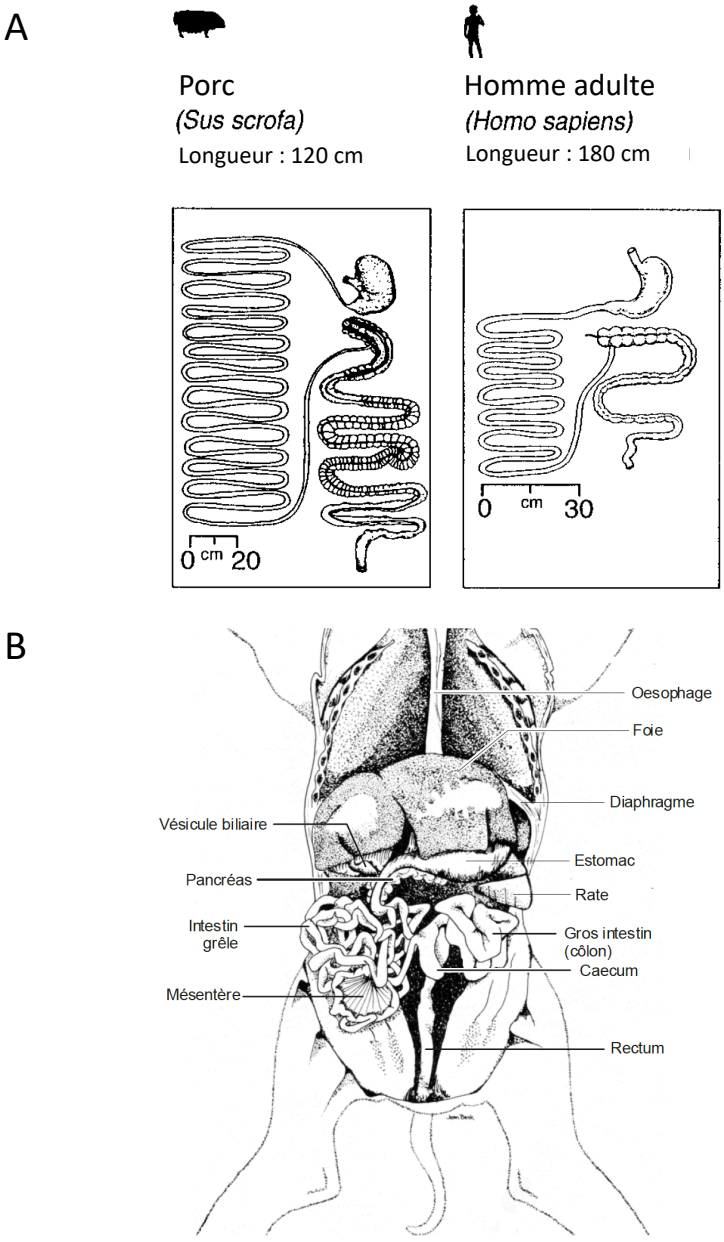


Figure 27. Anatomie digestive du cochon. A) Composition du tube digestif du cochon comparativement à l'homme, (Modifié d'après Stephen[256]), B) Représentation détaillée de l'appareil digestif du cochon (Modifié d'après [257]).

Le porc est un animal omnivore et diurne, de façon similaire à l'Homme. La fonction pancréatique endocrine est proche de celle de l'Homme, en faisant un bon modèle d'étude du

diabète[251] et des maladies métaboliques. Sa proximité avec l'Homme sur le plan nutritionnel et du métabolisme intestinal[258] en fait un modèle de choix en nutrition digestive[253].

2. Acides biliaires

Le porc possède les mêmes espèces d'acides biliaires que l'Homme[259], à la différence des rongeurs, qui possèdent en plus les acides muricholiques[33]. La proportion des acides biliaires porcins est cependant différente par rapport à l'Homme (Figure 28). Si la répartition entre AB libres, AB glyco-conjugués et AB tauro-conjugués est proche, le profil des espèces est différent avec une part majoritaire d'HCA et d'UDCA.

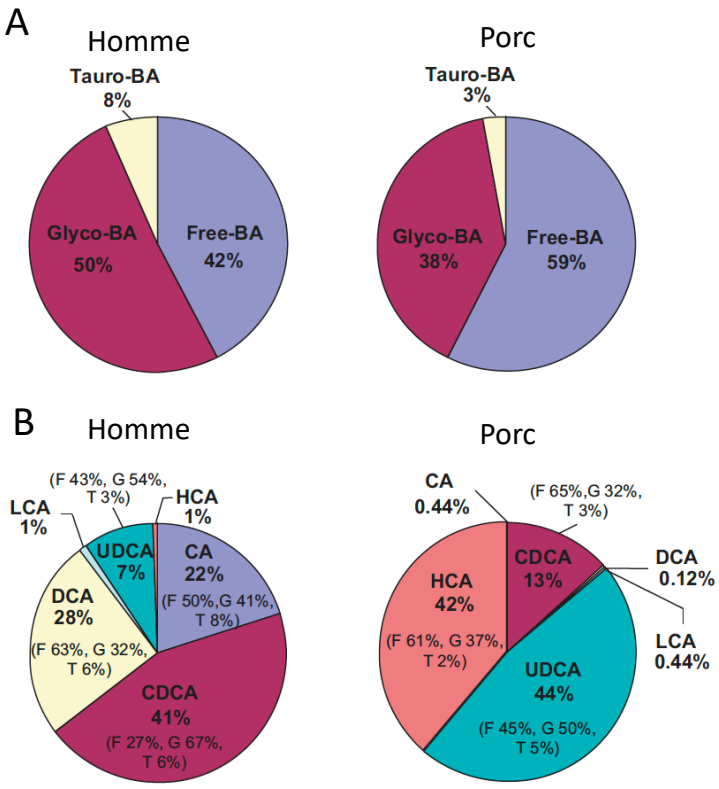


Figure28. Comparaison du profil de répartition des acides biliaires entre l'homme et le porc. A) Acides biliaires libres et conjugués, B) Répartition des espèces. BA : acide biliaire, CA : acide chénocholique, CDCA : acide chénodéoxycholique, DCA : acide déoxycholique, LCA : acide lithocholique, UDCA : acide ursodéoxycholique, HCA : acide hyocholique (Modifié d'après Spinelli *et al.*[259]).

VI. Objectifs

Le *gastric bypass* provoque des remaniements profonds de l'anatomie de l'intestin grêle. Malgré l'essor exponentiel de la chirurgie bariatrique et du *gastric bypass*, les mécanismes d'action exacts restent mal compris. L'intuition d'un rôle clé des anses intestinales dans ceux-ci a conduit au développement de multiples variantes de la procédure, pour essayer d'en maximiser les effets métaboliques. La persistance d'échec de perte de poids chez certains patients ou la malabsorption très sévère chez d'autres patients illustre bien qu'il s'agit de mécanismes complexes et qu'il nous reste des connaissances à acquérir pour maitriser pleinement cette chirurgie et pouvoir proposer une procédure personnalisée. La part des différents segments intestinaux dans les effets du *gastric bypass* n'est pas bien définie. Du fait du caractère continu de l'intestin grêle, le changement de longueur d'une anse affecte invariablement la longueur des autres anses. De plus, la grande variabilité interindividuelle de longueur de l'intestin complexifie le raisonnement, entre les mesures brutes de longueur et les rapports.

Au cours de cette thèse, je me suis particulièrement intéressée à caractériser le rôle propre de l'anse biliaire et de l'anse commune sur l'homéostasie glucidique et l'homéostasie des acides biliaires dans le *gastric bypass*. Dans une première partie, j'ai utilisé le modèle de *gastric bypass* chez le miniporc de type Göttingen non obèse non diabétique pour étudier les effets indépendants de la perte de poids du *gastric bypass* sur l'homéostasie glucidique postprandiale et le profil intestinal d'acides biliaires. Dans une deuxième partie, nous avons intégré ces résultats dans une réflexion plus large sur le rôle de l'anse biliaire par rapport à la littérature. Enfin, dans une troisième partie, afin de déterminer si le *gastric bypass*, et en particulier le RYGB est capable de modifier certains mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance, nous

avons étudié l'expression d'acteurs de l'UPR dans le muscle squelettique de patients obèses non diabétiques avant et après chirurgie bariatrique.

Nous nous sommes intéressés au muscle squelettique et avons étudié comment l'intolérance au glucose affecte la voie de l'UPR chez le patient obèse et les effets de la chirurgie bariatrique sur celui-ci.

Approches méthodologiques et résultats

I. Article 1: Bile and sodium trafficking in the biliary limb after Roux-en-Y gastric bypass

Les mécanismes qui sous-tendent le bénéfice métabolique du RYGB au-delà de la perte de poids ne sont pas complètement compris. De façon inhérente au montage, il n'est pas possible, chez l'Homme, de faire varier une anse sans faire varier les autres. La majorité des études s'intéressant aux rôles des différentes anses sont donc peu spécifiques. Dans une élégante étude expérimentale, Miyachi *et al.*[191] ont exploré la contribution spécifique de l'anse biliaire à l'homéostasie du glucose, dans un modèle de bypass duodeno-jejunal (DJB). L'amélioration de la réponse glycémique après DJB n'est pas observée en absence d'anse biliaire, l'anse commune et l'anse alimentaire étant fixées.

Dans cet article, nous avons émis l'hypothèse que le sodium endogène contenu dans la bile et le suc pancréatique était partiellement réabsorbé dans l'anse biliaire et était donc moins concentré dans l'anse commune. Par conséquent, une anse biliaire longue contribuerait à la diminution de l'absorption intestinale du glucose ingéré dans l'anse commune, du fait d'une concentration plus faible en sodium, ce qui limiterait l'excursion glycémique postprandiale.

Ces résultats ont donné lieu à la publication suivante :
Bile and sodium trafficking in the biliary limb after Roux-en-Y gastric bypass.
Marciniak C, Baud G, Raverdy V, Zubiaga L, Daoudi M, Hubert T, Caiazzo R, Pattou F.Surgery. 2017 May;161(5):1461-1462. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.028. Epub 2017 Jan 4.
Ces résultats ont donné lieu à la publication suivante :

*Manuscript
Click here to view linked References

Letter to Editor:

Title:

Bile and sodium trafficking in the biliary limb after Roux-en-Y Gastric Bypass

Authors:

Camille Marciniak, MSc (1,2) , Grégory Baud, MD (1,2), Violeta Raverdy, MD (1,2), Lorea Zubiaga, MD, PhD (1,2), Mehdi Daoudi, PhD (1,2), Thomas Hubert, PhD (1,2), Robert Caiazzo, MD, PhD (1,2), François Pattou MD (1,2) *,

Author affiliations:

1: Univ. Lille, Inserm UMR 1091, European Genomic Institute for Diabetes, Lille, France

2: CHU Lille, Department of Endocrine Surgery, Lille, France

**Corresponding author:*

Prof. François Pattou

Department of Endocrine and Metabolic Surgery, CHU Lille, 59000 Lille

E-mail: fpattou@univ-lille2.fr

Phone number: +33 (0)3 20 62 69 63, Fax number: +33 (0)3 20 62 34 37

Conflicts of interest:

The authors disclose no conflicts.

Dear Editor:

The mechanisms underlying the metabolic benefit of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) beyond weight loss are not completely understood (1). In an elegant experimental study, Myachi et al. explored the specific contribution of the biliary limb to glucose metabolism (2). These authors first confirmed that duodenal-jejunal bypass (DJB) limits weight gain and reduces glycemic response after oral glucose (3). Furthermore, they demonstrated that shortening the biliary limb, without changing the length of the common limb, invalidates these benefits (2). Conversely, a similar reduction of the alimentary limb had no effect on glucose control. This contradicts a previous study suggesting that the metabolic benefit of RYGB is mainly due to enhanced enterocyte metabolism in the alimentary limb and increased intestinal glucose disposal (4). On the other hand, the favorable metabolic outcome of mini-bypass (which does not include any alimentary limb) (5) supports Myachi's findings. The authors also measured plasma bile acids (BA) and confirmed an increase in fasting level of total BA after DJB (6). However, total BA decreased after an oral glucose load, in contradiction with the postprandial increase of total BA reported after RYGB in humans (6). Marked differences in BA composition between rodents and humans may explain these discrepancies (7). Eventually, Myachi et al. suggest that BA and gut microbiota rather than malabsorption could be involved in the metabolic effects of DJB but did not elucidate the exact contribution of the biliary limb.

We recently unveiled an effect of upper gastro-intestinal exclusion on sodium-dependent glucose transport and postprandial glycemic response that suggests another perspective (8). It is first important to note that bile contains large amounts of sodium which is actively excreted with BA prior to reaching the proximal jejunum. Most of the sodium which circulates daily in the human intestine (15g) originates from bile and other digestive fluids, and provides the high sodium microclimate required for active transport of ingested glucose. Sodium is

reabsorbed along the intestinal tract, either passively when its concentration is higher than in the plasma, or through active co-transport with BA (apical sodium-bile transporter) or glucose (sodium-glucose transporter-1). Thus, the intestinal sodium content follows an anterograde gradient from the duodenum to the distal ileum. We showed in minipigs that this pattern is maintained following RYGB: sodium is nearly absent in the alimentary limb, while its concentration decreases progressively from the biliary limb to the common limb, where nutrients meet bile and other digestive fluids (8). We also showed that the addition of large amounts of sodium to a mixed meal enhances intestinal carbohydrate absorption and postprandial glycemic response after RYGB, in absence of any alteration of the biliary limb. To explain Myachi's results, we propose that the endogenous sodium contained in bile and pancreatic juice is partially reabsorbed in the biliary limb after duodenal-jejunal exclusion, and thus less likely to reach the common limb. As a consequence, a long biliary limb contributes to decrease the sodium dependent intestinal absorption of ingested glucose in the common limb, and limits postprandial glycemic excursion. The proposed mechanism does not exclude the contribution of other intricate intestinal mechanisms (1) but it is consistent with the similar and synergistic metabolic impact of a shorter common limb and/or a longer biliary limb in RYGB.

References

1. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. Diabetes Care 2016 ;39:893-8.
2. Miyachi T, Nagao M, Shibata C et al. Biliopancreatic limb plays an important role in metabolic improvement after duodenal-jejunal bypass in a rat model of diabetes. Surgery 2016;159:1360-71.
3. Rubino F, Forgione A, Cummings DE et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg 2006;244:741-9.
4. Saeidi, N., Meoli, L., Nestoridi, E., Gupta, N.K., Kvas, S., Kucharczyk, J., Bonab, A.A., Fischman, A.J., Yarmush, M.L., and Stylopoulos, N. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. Science 2013;341:406–410.
5. Dixon JB, Chuang L, Chong K et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:20–26.
6. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. Cell Metab 2015;22:228-38.
7. Baud G, Daoudi M, Hubert T, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y gastric bypass modulates sodium-dependent glucose intestinal uptake. Cell Metab 2016;23:547.
8. Spinelli V, Lalloyer F, Baud G, et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans. Int J Obes. 2016;40:1260-7.

II. Article 2: Characterization of one anastomosis gastric bypass and the impact of the biliary and common limbs on bile acid and postprandial glucose metabolism in a minipig model.

La chirurgie bariatrique est un traitement efficace de l'obésité et du diabète de type 2[219]. Le *gastric bypass* et ses variantes sont les procédures les plus réalisées en termes de volume. Les mécanismes exacts restent mal compris. L'anse alimentaire semble fortement impliquée[197,198] dans les effets bénéfiques du *gastric bypass*. Cependant, l'OAGB, variante du *gastric bypass* sans anse alimentaire mais avec une longue anse biliaire[149] semble être plus efficace en terme de perte de poids et d'amélioration de l'homéostasie glucidique, mais associés à plus de complications nutritionnelles[150]. Celui-ci a récemment était interdit en France du fait du manque de données concernant sa sécurité (survenue de cas de malabsorption sévère). Le rôle des différentes anses après *gastric bypass* n'est pas connu et son étude chez l'Homme est difficile, puisque modifier l'une modifie l'autre. Nous avons eu recours à un modèle porcin de *gastric bypass* sans anse alimentaire avec une anse commune fixée, en faisant varier l'anse biliaire par résection intestinale.

Dans cette étude, nous avons cherché à préciser le rôle des anses intestinales sur l'homéostasie glucidique et l'homéostasie des acides biliaires après *gastric bypass*. Nous avons montré que la longueur de l'anse biliaire influence la perte de poids après *gastric byp*ass à anse commune égale. Nous avons ensuite montré que la longueur de l'anse biliaire n'influence pas la réponse glycémique post prandiale, qui est médiée par la longueur de l'anse commune. Nous avons enfin caractérisé les modifications des acides biliaires plasmatiques et intestinales

induites par le *gastric bypass* et montré un changement profond du ratio acides biliaire primaire/secondaire, médié par la longueur de l'anse commune. Enfin, nous avons montré qu'après OAGB, les modifications d'acides biliaires plasmatiques n'étaient pas dues à une différence de recapture hépatique, à la différence du RYGB.

Ces résultats ont donné lieu à la publication suivante :
Characterization of one anastomosis gastric bypass and the impact of the biliary and common limbs on bile acid and postprandial glucose metabolism in a minipig model.
Marciniak C*, Chávez-Talavera O*, Caiazzo R, Hubert T, Zubiaga L, Baud G, Quenon A, Descat A, Vallez E, Goossens J-F, Kouach M, Vangelder V, Gobert M, Daoudi M, Derudas B, Pigny P, Klein A, Gmyr V, Raverdy V, Lestavel S, Laferrère B, Staels B[$], Anne Tailleux A[$2], Pattou F[$]. AJP Endo. 2021, *in press*.

Ces résultats ont été présentés lors des manifestations suivantes :

- 4th Symposium E.G.I.D « Liver, Diabetes and Cardiovascular Risks ». Lille, 29 novembre 2016
- Keystone Symposia meeting on *Gastrointestinal Control of Metabolism*, 9-13 mai 2017, Copenhague, Danemark
- IFSO EC, 11-13 mai 2016, Naples, Italie
- IFSO World Congress 29 aout- 2 septembre 2016, Londres, GB
- IFSO EC, 17-19 mai 2017, Athènes, Grèce
- SFD 2018, 20-23 mars 2018, Nantes, France

Title: Characterization of One Anastomosis Gastric Bypass and Impact of Biliary and Common Limbs on Bile acid and Postprandial Glucose Metabolism in a Minipig Model.

Short title: Biliary limb does not mediate glucose control.

Camille Marciniak MD*[1], Oscar Chávez-Talavera MD,PhD*[2], Robert Caiazzo MD,PhD [1], Thomas Hubert VetD,PhD[1], Lorea Zubiaga MD,PhD[1], Gregory Baud MD,PhD[1], Audrey Quenon A.S[1], Amandine Descat MSc[3], Emmanuelle Vallez MSc[2], Jean François Goossens PhD[3], Mostafa Kouach PhD[3], Vincent Vangelder MD[1], Mathilde Gobert MSc[1], Mehdi Daoudi PhD[1], Bruno Derudas MSc[2], Pascal Pigny MD,PhD[4], André Klein PhD[5], Valéry Gmyr PhD[1], Violeta Raverdy MD[1], Sophie Lestavel PhD[2], Blandine Laferrère MD,PhD[6], Bart Staels PharmD,PhD[$2], Anne Tailleux PhD[$2], François Pattou MD[$1].

[1]Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1190 - EGID, F-59000 Lille, France

[2]Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011 - EGID, F-59000 Lille, France

[3]Mass Spectrometry Department, PSM-GRITA, Pharmacy Faculty, F-59000 Lille, France.

[4]Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 Jean-Pierre Aubert Research Center, 59000 Lille, France

[5]CHU Lille, Metabolism and Glycosylation Diseases, Biology Pathology Center, 59000 Lille, France

[6] Department of Medicine, Division of Endocrinology, New York Obesity Research Center, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

* Co-first authors

[$] Co-last authors

Funding: This work was supported by the European Genomic Institute for Diabetes (ANR-10-LABX-46), and the Fondation Francophone de Recherche sur le Diabète (FFRD-2015-1). OCT received a PhD fellowship from the French Ministry of Research. BS is a recipient of an Advanced ERC Grant (694717).

Correspondence:

François Pattou

General Endocrine Surgery, Lille University Hospital.

Rue M Polonovski, 59000 Lille, France.

e-mail: francois.pattou@univ-lille.fr

Tel: +33320444273

Fax: +33320445696

Abbreviations: AL: alimentary limb, ASBT: apical sodium dependent bile transporter, BA: bile acid, BACS: bile acid-coA synthase, BL: biliary limb, BSEP: bile salt export pump, C4: 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one , CA: cholic acid, CDCA: chenodeoxycholic acid, CL: common limb, DCA: deoxycholic acid, FXR: farnesoid X receptor, GIP: gastric inhibitory polypeptide, GLP-1: glucagon-like peptide 1, HCA: hyocholic acid, HDCA: hyodeoxycholic acid, iAUC: incremental area under the curve, IBABP: intestinal bile acid binding protein, LCA: lithocholic acid, LC-MS/MS: liquid chromatography associated with tandem mass spectrometry, MMT: mixed meal test, OAGB: one anastomosis gastric bypass, OATP1B3: organic anion transporting polypeptide 1B3, OAT2: organic anion transporter 2, OST: organic solute transporter, OXY: oxyntomodulin, PPGR: post prandial glucose response, PYY: peptide YY, RYGB: Roux-en-Y gastric bypass, SEM: standard error of the mean, T2D: Type 2 diabetes, TGR5: Takeda G protein coupled receptor 5, UDCA: ursodeoxycholic acid.

Abstract Word count 250

Figures 6

Table 1

Word count 4389

ABSTRACT

Background/Objectives: The alimentary limb has been proposed to be a key driver of the weight-loss-independent metabolic improvements that occur upon bariatric surgery. However, the One

Anastomosis Gastric Bypass (OAGB) procedure, consisting of one long biliary limb and a short common limb, induces stronger beneficial metabolic effects compared to Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) in humans, despite the lack of an alimentary limb. The aim of this study was to assess the role of the biliary and common limbs in the weight-loss and metabolic effects that occur upon OAGB.

Subjects/Methods: OAGB and sham surgery, with or without modifications of the length of either the biliary limb or the common limb, were performed in Gottingen-like minipigs. Weight loss, metabolic changes, and the effects on plasma and intestinal bile acids (BAs) were assessed 15 days after surgery.

Results: OAGB significantly decreased body weight, improved glucose homeostasis, increased postprandial GLP-1 and fasting plasma BAs, and qualitatively changed the intestinal BA species composition. Resection of the biliary limb prevented the body weight loss effects of OAGB and attenuated the postprandial GLP-1 increase. Improvements in glucose homeostasis along with changes in plasma and intestinal BAs occurred after OAGB regardless of the biliary limb length. Resection of only the common limb reproduced the glucose homeostasis effects and the changes in intestinal BAs.

Conclusions: Our results suggest that the changes in glucose metabolism and BAs after OAGB are mainly mediated by the length of the common limb, whereas the length of the biliary limb contributes to body weight loss.

NEW AND NOTEWORTHY

Common limb mediates postprandial glucose metabolism change after gastric bypass while biliary limb contributes to weight loss.

Keywords: bariatric surgery; biliary limb; common limb; bile acids; one anastomosis gastric bypass

INTRODUCTION

The rapidly rising global prevalence of obesity and its complications represents a major public health problem. Bariatric surgery induces substantial and sustained body weight loss and is considered the most effective treatment for morbid obesity, as well as its co-morbidities, such as type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease(32). Several bariatric surgery techniques have been developed over time, but the most studied and, until recently, most performed, is the Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)(5). Surprisingly, RYGB, which excludes a portion of the stomach and the proximal intestine from the alimentary circuit, lowers glycemia more rapidly and to a greater extent than would be expected from the body weight loss alone. Numerous mechanisms of action have been proposed to explain this striking weight-loss-independent metabolic effect in preclinical models, but their clinical relevance remains unclear(7, 22, 46).

The bypass of the proximal intestine results in altered duodenal sensing of the nutrients and brain signaling in the RYGB(4). The exclusion of the pylorus accelerates gastrointestinal nutrient transit, leading to early systemic glucose appearance, and an enhanced postprandial release of incretins (*e.g.,* glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) and satiety peptides (*e.g.,* peptide YY (PYY), oxyntomodulin (OXY))(24, 25, 33). RYGB shortens the length of the intact intestinal segment, also called the common limb, where food meets bile and other sodium-rich digestive fluids(23) (Fig. 1A, a)). Thus a shorter common limb results in a decrease of intestinal sodium-glucose active transport(3) and reduces the overall postprandial glucose response(18). Other mechanisms have been proposed, such as changes in the gut microbiota(2), or in the bile acid (BA) pool size and composition(9, 15, 44), which could modulate metabolism through activation of the Farnesoid X Receptor (FXR) and the Takeda G protein-coupled Receptor 5 (TGR5). Finally, hypertrophy of the alimentary limb, which results in increased splanchnic glucose utilization, has also been incriminated(8, 40). This latter mechanism is, however, difficult to reconcile with the metabolic improvements that occur with the one anastomosis gastric bypass (OAGB) (Fig. 1A,b)), a more recent procedure resulting in a longer biliary limb, but the lack of an alimentary limb(39). Since biliopancreatic secretions travel alone within the biliary limb before coming into contact with the ingested nutrients, and since BA

signaling in the intestine regulates metabolic homeostasis, it is conceivable that changes in the intestinal or circulating BAs could contribute to the metabolic improvements observed after OAGB.

Although OAGB was reported to induce greater improvements in body weight and Type 2 Diabetes (T2D) remission(26, 37), the safety of this procedure is a current matter of debate, as many cases of severe protein deficiency have been reported(20), some of them lethal(30). In consequence, OAGB technical guidelines have recommended decreasing the length of the biliary limb to prevent protein deficiency(27). Paradoxically, an increase in the length of the biliary limb in RYGB is favored by some authors to foster weight loss(6) and/or diabetes resolution(34). Clearly, the length of the biliary limb requires further study to determine its contribution to the metabolic effects of OAGB.

The aim of the present study was to metabolically characterize OAGB in a validated(49) preclinical minipig model, in order to investigate the respective role of the biliary and common limbs in OAGB.

MATERIALS AND METHODS

Animal care

All animal procedures were performed in accordance with French regulations for animal experimentation [approval code: CEEA 152012]. In total, 24 healthy adult female Göttingen-like minipigs (mean weight: 51.4± 1.4 kg) (Pannier's breeding) were used. The experiments were performed on female minipigs to reduce the risk of postoperative infection (favored by the position of the urethra in males upon lower laparotomy), and because bariatric surgery is performed predominantly in women in the clinics(21). The pigs were fed a standard diet (Uneal cooperative, Aire sur la Lys, France, corresponding to 1.5% of their body weight *per* day, in two totally consumed meals).

After overnight fasting, surgical procedures were performed under general anesthesia by midline laparotomy after ketamine/xylazine premedication and isoflurane inhalation (2%). Central venous catheter was placed for repeated blood sampling.

After surgery, minipigs were closely monitored and treated with fentanyl transdermal and a 5-day antibiotic prophylaxis (lincomycine/spectinomycine). Drinking water was allowed from postoperative day one, and oral feeding was allowed 72 hours after surgery

Surgical procedures

The minipigs were randomly assigned to one of the four groups (n=6 minipigs *per* group), Sham surgery, OAGB, sham surgery with resection of the common limb (Sham-res), or OAGB with resection of the biliary limb (OAGB-res) (Figs. 1B, c-f). The different groups presented no significant differences in body weight (p=0.392) or glucose parameters (p=0.774) at baseline (supplemental table 1, available at https://figshare.com/s/7fff00b2e308e1ca8a5f and 10.6084/m9.figshare.13382678).

OAGB and OAGB-res: After dissection of the oesogastric junction, a 100 mL gastric pouch was constructed using linear staplers (Proximate®, green cartridges, Ethicon, Issy-les-Moulineaux, France). As the intestine of a minipig is approximately twice the size of that of humans, a distal OAGB was performed to amplify the observed effects. The distal portion of the ileum (200 cm before the ileocecal junction) was taken up and anastomosed with the gastric pouch (Proximate®, blue cartridges, Ethicon, Issy-les-Moulineaux, France) to form an omega loop. In the OAGB-res procedure, the proximal portion of the jejunum (50 cm from the duodenojejunal junction) was taken up and anastomosed to the gastric pouch. The intestine between the gastrojejunal anastomosis and the distal portion of the ileum (200 cm before the ileocecal junction) was then resected and an entero-enteral anastomosis was performed.

Sham and Sham-res: The Sham procedure consisted in esogastric junction dissection, gastrotomy, enterotomy, and repair. The Sham-res procedure consisted in resection of the intestine, starting 50 cm from the duodenojejunal junction and down to 200 cm before the ileocecal junction followed by entero-enteral anastomosis.

Mixed-meal test

Fifteen days after surgery, after overnight fasting, mixed-meal test (MMT; 200 mL nutrition shake with crushed solid energy bar (Ovomaltine, Switzerland) and 30 g of D-Xylose) was administered *via* nasogastric tube over 10 minutes. Blood was sampled before and at 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes after completion of the meal. Blood samples were immediately kept on ice until centrifugation (5 000 rpm, 10 minutes). Plasma or serum aliquots were stored at -80 °C.

Tissue and intestinal liquid sampling

Under general anesthesia, liver and intestine were sampled during and 20 days after surgery. A 50 cm-long intestinal segment was clamped and 40 mL distilled water was injected and then reaspired from the intestinal lumen (20 cm-long segment and 20 mL for the short biliary limb). Bile was sampled by gall bladder puncture and the cecal content was collected during the tissue harvest. Stools were also sampled. All samples were immediately frozen at -80 °C.

Biochemical analysis

Blood glucose was measured in duplicate immediately after sampling using the amperometric glucose oxidase method (glucose meter, FreeStyle Optium®, Abbott, Rungis, France). Plasma D-xylose concentration was measured by a colorimetric micromethod with phloroglucinol as previously described(16). Insulin was measured by ELISA (Access Ultrasensitive Insulin, Beckman Coulter, Brea, USA), and total GLP-1 by RIA (GLP-1T-36HK, Millipore-IDS, France). Plasma concentrations of the BAs and 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) were determined after extraction by protein precipitation as previously published(44). Intestinal intraluminal BA concentrations were performed similarly. BAs from feces and the cecal content were quantified after extraction on samples lyophilized at -80 °C to avoid bacterial BA transformation as previously described(9). The 21 BA species in the different biological samples were quantified by phase liquid chromatography associated with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Due to the non-quantitative intraluminal liquid sampling, the intraluminal BA species concentrations are expressed herein as the percentage or ratios of the total BAs.

RNA extraction and quantification by qPCR

Total RNA was extracted from liver and intestinal biopsies using NucleoZOL according to the manufacturer's protocol. After DNAse treatment (Fermentas, St Rémy Les Chevreuse, France), the total RNA (0.5–1 mg) was reverse transcribed using High-Capacity Multiscribe Reverse Transcriptase (Applied Biosystems, St Aubin, France) according to the manufacturer's protocol. qPCR with cDNA from the reverse transcription was performed using Master MIX SYBR Green Brilliant Fast II (Agilent, Santa Clara, CA, USA) on MX4000 apparatus (Stratagene, USA). Forward and reverse primers were for cyclophiline: GCATACGGGTCCTGGCATCTTGTCC and ATGGTGATCTTCTTGCTGGTCTTGC, for ASBT (apical sodium dependent bile transporter) : AGACTAGCTGGTCAGTCCTGGG and GAAGGAGAGCTGGACGATGGTG, for IBABP (intestinal bile acid binding protein): CATCGGCAAGGAGTGCGACATA and GGTAGTTGGGGCTGTTCACCAC, for OSTa (organic solute transporter): ATTTTCCGTCAAGCCAAGCTGC and AGGGAGGCGAACAAGCAATCTG, for OSTb: TGGTGGTCGTGGTGAGCTTTG and CCAGGTAGAGGGCTTCTGGATG, for CYP8B1: AAGGCAGGCAAGAAGATCCACC and GTCCACCAGCTCCAGGTCAAAG, for NTCP: GATGGGACCCTGAAGGACAAGG and CCACGTTGAGGACAGAGAGCAC, for BSEP (bile salt export pump): GCTGGACAACGAGAGTGAAGCC and TCTGACCGTGGATAGGCGATGC, for BACS (bile acid-coA synthase): ATCCAGGACACCTTGGAGACCA and CAACAACGCCCACGTTGAAGC, for OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3): TCCGATCCTTGGCTTTTCACTGG and AAGCACCAACCCAACGAGAGTC, for OAT2 (organic anion transporter 2): GCTACTTGATACGGGACTGGCG and TACCTATGGGCGTCCTCCACAC. The results are presented using the DDCt method and normalized to a reference gene (cyclophilin). Controls were set at 1 and all the conditions were expressed comparatively to the controls.

Statistical analyses

The results are expressed as the mean ± standard error of the mean (SEM). Continuous variables were analyzed by the unpaired or paired one-way ANOVA or Kruskal–Wallis test according to the data distribution. Variables measured during the MMT are expressed as an incremental value from baseline: blood glucose excursion (*i.e.,* incremental value of blood glucose), incremental D-xylose, incremental

GLP-1, or incremental insulin. The areas under the curves (incremental AUC, iAUC) during MMT were calculated using the trapezoidal method: post-prandial glucose response (PPGR, *i.e.,* iAUC of blood glucose), iAUC D-xylose, iAUC GLP-1, or iAUC insulin. One-way repeated measures ANOVA and *post hoc* Tukey's multiple comparisons test were used to compare the differences of AUC. A p-value < 0.05 was considered as significant. All the statistical analyses were performed using Prism 7 for Mac OS X (GraphPad La Jolla, CA, USA).

RESULTS

OAGB induces body weight loss and improves glucose metabolism

The first aim of the present study was to characterize the effect of OAGB surgery on body weight and glucose homeostasis control during a mixed-meal test in a minipig model. During the 20-day follow-up, OAGB steadily decreased the body weight compared to the Sham group (Fig. 2A). The mixed-meal test performed at the 15th postoperative day demonstrated a significantly decreased glucose excursion (Fig. 2B) and postprandial glucose response (Fig. 2C). These results could be explained at least in part by decreased intestinal absorption, as the excursion of D-xylose was also significantly lower in the OAGB group (Figs. 2D,E). Additionally, postprandial GLP-1 concentrations were higher in the OAGB group (Figs. 2F,G). Postprandial insulin concentrations remained identical despite a lower glucose response (Figs. 2H,I).

OAGB modifies fasting plasma BA concentrations and intestinal BA species composition

Since BAs have been implicated with the metabolic improvements of RYGB, and since OAGB strongly impacts the enterohepatic circulation of BAs by the formation of a biliary limb moving the site of BAs–ingested nutrients encounter further down to the common limb, we next studied intestinal and plasma BA changes upon OAGB.

In plasma, OAGB increased fasting total BA concentrations to a similar extent as observed in other gastric bypass techniques (Fig. 3A, OAGB: 17 249 ± 2 236 nM *vs* Sham: 9 028 ± 1 801 nM, $p<0.05$)

(48). However, unlike in RYGB(9), no significant qualitative change was induced by OAGB as both primary, (*i.e.,* liver-derived) and secondary (*i.e.,* intestinal microbiota-generated) BAs uniformly increased (Fig. 3B, OAGB *vs* Sham, cholic acid (CA): $p = 0.008$, chenodeoxycholic acid (CDCA): $p = 0.008$, deoxycholic acid (DCA): $p = 0.005$, lithocholic acid (LCA): $p = 0.014$, ursodeoxycholic acid (UDCA): $p = 0.001$, hyocholic acid (HCA): $p = 0.035$, hyodeoxycholic acid (HDCA): $p = 0.138$)).

Qualitative BA analysis in the different parts of the intestine (Figs 4A-I) revealed the expected BA bacterial deconjugation, as the free/conjugated BA ratio progressively increased from proximal to distal in the sham model (Fig. 4J). Noteworthy, the primary/secondary BA ratio did not change along the intestinal compartments in the sham model (Fig. 4K). The OAGB did not alter the progressive changes in free/conjugated BA ratio throughout the different sampling sites along the gastrointestinal tract (Figs 4K), but significantly increased the ratio of primary/secondary BAs in comparison to the Sham group in bile, in all the intestinal compartments and in the feces (Fig. 4I). This was due to the increase in HCA and the decrease in HDCA, which are major BAs in pigs (Figs 4 C-H). To determine the mechanism driving the OAGB-induced BA changes, intestinal BA transporter expression was assessed along the intestinal tract. The Sham group presented the expected increasing expression gradient, from proximal to distal, of intestinal BA transporters (ASBT, IBABP, OSTα, and OSTβ), but there were no differences between the OAGB and Sham groups (Figs 5A–D). Since the changes were not explained by the intestinal BA transporter expression, genes encoding hepatic BA synthesis enzymes and transporters were analyzed next. Only the expression of CYP7A1 (the rate-limiting enzyme of the classical pathway) was increased upon OAGB compared to the Sham group (Fig. 5E), but its overall activity was likely unaltered, as illustrated by the similar plasma concentrations of C4 (biomarker of the classical pathway synthesis rate) between the groups (Fig. 5F). Altogether, these results demonstrate that the OAGB induced increases in plasma BAs and changes in the intestinal BA composition, independent of changes in the intestinal transporter expression or hepatic synthesis.

A long biliary limb favors body weight loss upon OAGB, whereas a short common limb suffices to evoke metabolic improvements regardless of the biliary limb.

We hypothesized that the anatomical rearrangements generated by the OAGB could drive the body weight and metabolic changes. The main structures are a very short common limb, formed by anastomosing the gastric pouch to the distal intestine, and a long biliary limb, formed from the excluded upper intestine (Fig. 1B,d). To study the role of the biliary limb length in the effects of OAGB, OAGB was performed along with resection of the majority of the excluded intestine (OAGB-res) (Fig. 1B,f). Importantly, the decrease in body weight was reduced by partial resection of the biliary limb, in OAGB-res, as compared to in OAGB (respectively 4.54±0.66% *vs.* 7.96±1.70%, p = 0.0348) (Fig. 6A). Interestingly, the OAGB model with resection of the biliary limb presented similar metabolic responses (blood glucose excursion (Figs. 6B,C), D-xylose absorption (Figs. 6D,E), GLP-1 (Figs. 6F,G), and insulin (Figs. 6H,I)) during the mixed-meal test to the responses in the group that underwent the classical OAGB (OAGB-res *vs.* OAGB). This suggests that the biliary limb is not responsible for the postprandial metabolic improvements associated with OAGB. Therefore, the common limb could be responsible for those effects. The minipigs with a similarly short common limb to OAGB but without the gastric bypass (Sham-res) displayed the same body weight as the OAGB-res group at the 20th postoperative day (3.88±0.53 *vs.* 4.54±0.66, p = 0.95). Interestingly, the formation of a short common limb reproduced the postprandial response of OAGB and OAGB-res in terms of glucose excursion (Figs. 6B,C), D-xylose absorption (Figs. 6D,E), GLP-1 (Figs. 6F,G), and insulin (Figs. 6H,I), demonstrating that a sole short common limb suffices to evoke the postprandial responses of OAGB, regardless of the biliary limb or the bypass itself.

Changes in the bile and cecal BA profiles are independent of the biliary limb length, but vary with the common limb length.

The metabolic improvements of OAGB were accompanied by increased plasma BAs and a change in the intestinal BA signature that was present all along the intestine from the bile to the fe-

ces, suggesting that BAs might be implicated in the OAGB-induced postprandial changes. Therefore, we studied whether resection of the biliary limb in OAGB-res, or the sole formation of a short common limb in Sham-res, could reproduce the BA changes of OAGB, as it reproduced the metabolic improvements. The intestinal BA signatures of the OAGB-res and Sham-res groups were analyzed at both ends of the intestinal tract (bile and cecal content, as the BA intestinal overall signature was similar across the intestinal segments). Interestingly, shortening of the biliary limb (OAGB-res) or shortening of the common limb (Sham-res) resulted in changes in the primary/secondary BA ratio similar to the ones observed after OAGB (Table 1). Similarly to OAGB, these changes were mainly due to the increase in HCA and decrease in HDCA in OAGB-res and SHAM-res in comparison with the Sham group. Hence, intestinal and plasma BA changes were related to a shortened common limb, which determines the postprandial metabolic improvements, and not to the biliary limb, which drives the body weight loss.

DISCUSSION

This study characterized the effects of the poorly studied OAGB procedure on body weight, postprandial glucose, GLP-1 response and BA profiles in a minipig model(49), and the role of the biliary and common limbs therein. In clinical OAGB, one limb can only be increased at the expense of the other. The present experiments allowed us to disentangle the respective role of each limb in a relevant large animal model. Our data demonstrated that glucose metabolism and BA changes with the OAGB were not controlled by the length of the biliary limb, but rather by the shortening of the common limb, whereas the body weight loss was determined by the biliary limb length.

In our experimental conditions, OAGB decreased postprandial glucose excursion and intestinal carbohydrate absorption in comparison to the Sham group. Additionally, postprandial GLP-1 secretion was increased, without enhancing glucose-mediated insulin secretion.

It is hypothesized that the accelerated intestinal transit of poorly digested nutrients is responsible for the increased release of incretins in RYGB(42). Anastomosis of the gastric pouch with the

ileum reproduces this phenomenon in our OAGB model, suggesting that enhanced postprandial incretin release due to early exposure of the distal gut to undigested nutrients might be a mechanism shared by OAGB and RYGB. In contrast, an increased insulinotropic effect of GLP-1 was demonstrated to play a key role in the increase of the post-prandial insulin response after RYGB(41), but this effect was not observed in our experimental model, suggesting that other mechanisms might underlie the glucose metabolism improvements.

The biliary limb length is a good candidate to explain the antidiabetic effects of OAGB(38). However, the postprandial responses on glucose excursion and absorption were similar after OAGB, OAGB-res, and Sham-res, where the biliary limb was either long (OAGB), short (OAGB-res), or absent (Sham-res), suggesting that the biliary limb length was not responsible for the glucose homeostasis changes in our OAGB model. In contrast, the common limb was equally short in the three procedures, suggesting that it could be involved in glucose homeostasis ameliorations, but that it might not be essential for the differential effects on GLP-1 and body weight loss. The present results are in line with the outcome of a randomized clinical trial in RYGB. In that study increasing the length of the biliary limb at the expense of the alimentary limb, without changing the length of the common limb induced more weight loss but no difference in diabetes resolution(31). Similar to in our model, recently published data in rats(35) demonstrated that the intestinal resection decreased the postprandial glucose response and increased GLP-1 secretion, supporting the importance of the common limb in the metabolic changes after OAGB(23).

Interestingly, the body weight loss induced by OAGB was dissociated from the metabolic changes associated with the common limb, and the body weight lowering mechanisms remain unclear. Our results suggest that the body weight-lowering effects of OAGB are modulated by the length of the biliary limb, irrespectively of the common limb, supporting the hypothesis that intestinal metabolism is a significant contributor to weight loss after surgery (8) Our observations are in line with an observational clinical study in which the random length of the biliary limb in RYGB was positively

316 associated with the level of body weight loss. The selective resection of the biliary limb in our minipig
317 model has never been done in a clinical setting due to potential complications of the surgery and be-
318 cause the biliary limb is always lengthened at the expense of other limbs. We hypothesized that the
319 body weight-lowering mechanism of OAGB takes place in the biliary limb, and its resection in the
320 OAGB-res group attenuated the weight-lowering effects of OAGB. A potential mechanism explaining
321 the role of the biliary limb on the body weight-lowering effects of OAGB is the absence of nutrient
322 absorption from the lumen of the biliary limb as a consequence of the bypass, which renders the bili-
323 ary limb metabolically dependent from the uptake of nutrients from the bloodstream to sustain its
324 own metabolism. This hypothesis is supported by the observation that glucose uptake from the
325 bloodstream is increased upon RYGB (8)↑(40)↑(17). In our model, upon resection of the long biliary
326 limb, the amount of energy necessary to sustain that intestinal segment would no longer be con-
327 sumed, thus decreasing the intestinal energy expenditure, and attenuating the body weight loss. In
328 line with this hypothesis, resection of the biliary limb in a rat model of a duodenal–jejunal bypass pre-
329 vented the weight-loss effect induced by the surgery(29). Our data support this concept as in the
330 Sham-res group, a short common limb was formed by resecting the intestinal segment corresponding
331 to the biliary limb in OAGB, and the jejunum was connected to the distal ileum without bypass or bili-
332 ary limb formation. This model resembles the ileo–jejunal bypass procedure (also known as Payne's
333 shunt)(13), proven to induce major weight loss and glucose homeostasis improvements. Since the
334 body weight loss in the Sham-res group was modest, in contrast with the data reported on Payne's
335 shunt, we hypothesize that the lack of body weight loss in the Sham-res group may have been due to
336 the resection of the small bowel tissue, decreasing intestinal glucose utilization and thus attenuating
337 the body weight loss. Because pair-feeding was not enforced between groups, differences in food
338 intake could have contributed to the body weight loss differences, which is a limitation of our study.

339 OAGB induces nutrient malabsorption more frequently than RYGB(36). Since the main differ-
340 ence between OAGB and RYGB is the long biliary limb driving the biliopancreatic secretions from the
341 duodenum to the anastomosis site, we hypothesized that a long biliary limb could contribute to mal-

342 absorption in the common limb in OAGB through modifying components of the biliopancreatic secre-
343 tions, such as the BAs or pancreatic zymogens. Therefore, shortening the biliary limb could attenuate
344 the malabsorption induced by the OAGB to reduce the body weight-loss effects.

345 The changes in BAs observed in other bariatric surgery techniques modulate metabolic ho-
346 meostasis and are possible mediators of the weight-loss-independent improvements of bariatric sur-
347 gery. Thus, we analyzed plasma and intestinal BAs upon OAGB with and without resection of the bili-
348 ary limb. We observed increased fasting plasma BAs upon OAGB, similar to what has been described
349 after other bariatric surgery procedures(15)'(10). In minipigs, the increase in fasting plasma BAs after
350 RYGB is mainly due to conjugated BA species(44). In contrast, in OAGB (and also in OAGB-res), the
351 ratio of free/conjugated BAs is unaltered, and this qualitative discrepancy between surgical tech-
352 niques suggests that the mechanism driving the increase in BAs may be different. The increased gene
353 expression of CYP7A1, the rate-limiting enzyme of the classical BA synthesis pathway, suggested that
354 the increased fasting plasma BAs upon OAGB could be due to increased hepatic BA synthesis. Howev-
355 er, the lack of increase in C4 plasma concentrations, which is a biomarker of the BA synthesis rate *via*
356 the classical pathway, indicated that the increased expression of CYP7A1 was not associated with the
357 increase of its activity in our experimental model of OAGB, which contrasts with the increase in the BA
358 synthesis rate through the classical pathway reported in RYGB(50).

359 In our experimental conditions, OAGB compellingly changed the intestinal BA signature, shift-
360 ing the proportions of HDCA toward HCA in all the intestinal compartments. HCA and HDCA are 6α-
361 hydroxylated BA species, formed upon hepatic 6α-hydroxylation of CDCA *via* CYP3A4 in humans(12).
362 These BA species have been poorly studied and are often neglected in human BA analyses due to
363 their minor concentrations in plasma, notwithstanding their high concentrations in human fetal
364 bile(43). HCA is of interest in studies of metabolic disorders, since it was recently reported to be nega-
365 tively associated with BMI and insulin-resistance(11, 45, 51). Moreover, previous studies reported an
366 association between a polymorphism in *CYP3A4* and the risk of T2D in a Japanese population(52) and
367 the reduced expression and activity of CYP3A4 in livers from diabetic donors(14, 19). While the under-

368 lying mechanisms remain to be elucidated, these data strongly support a link between HCA, CYP3A4
369 activity, and metabolic homeostasis. In contrast to humans, the 6α-hydroxylated BAs HCA and HDCA
370 constitute the main BA species of the pig BA pool(44), raising the hypothesis that the high concentra-
371 tions of these species render pigs more resistant to obesity-induced insulin resistance and diabetes.
372 We hypothesize that this effect could be induced by the shortening of the common limb length, in-
373 ducing microbiota changes leading to reduced 7α-dehydroxylation of HCA into HDCA, thus changing
374 the 1ary/2dary BA ratio in the entero-hepatic circulation. This hypothesis needs to be further ex-
375 plored and opens a new research question in this field. A second possibility is that the malabsorption
376 associated with a short common limb, lead to increased fecal loss of the secondary BA HDCA, thus
377 decreasing its proportion *vs.* HCA in the bile acid pool. Our hypothesis that the short common limb is
378 a driver of these changes is supported by the observation that the SHAM-res group presented similar
379 changes in the primary/secondary ratio in the presence of a similarly short common limb, regardless
380 of the length of the biliary limb. Changes in intestinal BAs upon bariatric surgery are important, since
381 preclinical data in rodents suggested that the BA receptors FXR and TGR5(28) could mediate their
382 metabolic improvements, and since bile diversion to the ileum reproduced the metabolic effects of
383 bariatric surgery in TGR5 knockout mice, but not in intestine-specific FXR knockout mice. Recent evi-
384 dence suggests that the GLP-1–FXR axis(47) could be implicated in such improvements(1). These data
385 suggest that the role of BA signaling in the metabolic improvements of bariatric surgery has not been
386 fully elucidated. Further studies are necessary to confirm whether the reported results are also pre-
387 sent in humans.

388 ## CONCLUSION

389 Our results suggest that in minipigs, the changes in glucose metabolism and BAs after OAGB
390 are mainly mediated by the length of the common limb, whereas the length of the biliary limb con-
391 tributes to the body weight loss. Similar to other bile-diverting procedures, OAGB increases the circu-
392 lating BAs under fasting conditions. A short common limb is enough to induce metabolic changes re-

gardless of the OAGB, suggesting that it is a crucial player in the metabolic improvements following bariatric surgery.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing financial interests in relation to the work described.

REFERENCES

1. **Albaugh VL**, **Banan B**, **Antoun J**, **Xiong Y**, **Guo Y**, **Ping J**, **Alikhan M**, **Clements BA**, **Abumrad NN**, **Flynn CR**. Role of Bile Acids and GLP-1 in Mediating the Metabolic Improvements of Bariatric Surgery. *Gastroenterology* 156: 1041-1051.e4, 2019. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.017.

2. **Anhê FF**, **Varin TV**, **Schertzer JD**, **Marette A**. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes* 41: 439–447, 2017. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.02.002.

3. **Baud G**, **Daoudi M**, **Hubert T**, **Raverdy V**, **Pigeyre M**, **Hervieux E**, **Devienne M**, **Ghunaim M**, **Bonner C**, **Quenon A**, **Pigny P**, **Klein A**, **Kerr-Conte J**, **Gmyr V**, **Caiazzo R**, **Pattou F**. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell Metabolism* 23: 547–553, 2016. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.018.

4. **Breen DM**, **Rasmussen BA**, **Kokorovic A**, **Wang R**, **Cheung GWC**, **Lam TKT**. Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nat Med* 18: 950–955, 2012. doi: 10.1038/nm.2745.

5. **Buchwald H**, **Buchwald JN**, **McGlennon TW**. Systematic Review and Meta-analysis of Medium-Term Outcomes After Banded Roux-en-Y Gastric Bypass. *OBES SURG* 24: 1536–1551, 2014. doi: 10.1007/s11695-014-1311-1.

6. **Buchwald H**, **Oien DM**. Revision Roux-en-Y Gastric Bypass to Biliopancreatic Long-Limb Gastric Bypass for Inadequate Weight Response: Case Series and Analysis. *OBES SURG* 27: 2293–2302, 2017. doi: 10.1007/s11695-017-2658-x.

7. **Carbajo MA**, **Luque-de-León E**, **Jiménez JM**, **Ortiz-de-Solórzano J**, **Pérez-Miranda M**, **Castro-Alija MJ**. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *OBES SURG* 27: 1153–1167, 2017. doi: 10.1007/s11695-016-2428-1.

8. **Cavin J-B**, **Couvelard A**, **Lebtahi R**, **Ducroc R**, **Arapis K**, **Voitellier E**, **Cluzeaud F**, **Gillard L**, **Hourseau M**, **Mikail N**, **Ribeiro-Parenti L**, **Kapel N**, **Marmuse J-P**, **Bado A**, **Le Gall M**. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology* 150: 454-464.e9, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.009.

9. **Chávez-Talavera O**, **Baud G**, **Spinelli V**, **Daoudi M**, **Kouach M**, **Goossens J-F**, **Vallez E**, **Caiazzo R**, **Ghunaim M**, **Hubert T**, **Lestavel S**, **Tailleux A**, **Staels B**, **Pattou F**. Roux-en-Y gastric bypass increases systemic but not portal bile acid concentrations by decreasing hepatic bile acid uptake in minipigs. *Int J Obes* 41: 664–668, 2017. doi: 10.1038/ijo.2017.7.

10. **Chávez-Talavera O**, **Tailleux A**, **Lefebvre P**, **Staels B**. Bile Acid Control of Metabolism

and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 152: 1679-1694.e3, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.

11. **Chávez-Talavera O**, **Wargny M**, **Pichelin M**, **Descat A**, **Vallez E**, **Kouach M**, **Bigot-Corbel E**, **Joliveau M**, **Goossens J-F**, **Le May C**, **Hadjadj S**, **Hanf R**, **Tailleux A**, **Staels B**, **Cariou B**. Bile acids associate with glucose metabolism, but do not predict conversion from impaired fasting glucose to diabetes. *Metab Clin Exp* 103: 154042, 2020. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154042.

12. **Deo AK**, **Bandiera SM**. Identification of human hepatic cytochrome p450 enzymes involved in the biotransformation of cholic and chenodeoxycholic acid. *Drug Metab Dispos* 36: 1983–1991, 2008. doi: 10.1124/dmd.108.022194.

13. **DeWind LT**, **Payne JH**. Intestinal bypass surgery for morbid obesity. Long-term results. *JAMA* 236: 2298–2301, 1976.

14. **Dostalek M**, **Court MH**, **Yan B**, **Akhlaghi F**. Significantly reduced cytochrome P450 3A4 expression and activity in liver from humans with diabetes mellitus. *Br J Pharmacol* 163: 937–947, 2011. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01270.x.

15. **Dutia R**, **Embrey M**, **O'Brien S**, **Haeusler RA**, **Agénor KK**, **Homel P**, **McGinty J**, **Vincent RP**, **Alaghband-Zadeh J**, **Staels B**, **le Roux CW**, **Yu J**, **Laferrère B**. Temporal changes in bile acid levels and 12α-hydroxylation after Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes. *Int J Obes* 39: 806–813, 2015. doi: 10.1038/ijo.2015.1.

16. **Eberts TJ**, **Sample RH**, **Glick MR**, **Ellis GH**. A simplified, colorimetric micromethod for xylose in serum or urine, with phloroglucinol. *Clin Chem* 25: 1440–1443, 1979.

17. **Franquet E**, **Watts G**, **Kolodny GM**, **Goldfine AB**, **Patti M-E**. PET-CT reveals increased intestinal glucose uptake after gastric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 15: 643–649, 2019. doi: 10.1016/j.soard.2019.01.018.

18. **Harris L-A**, **Kayser BD**, **Cefalo C**, **Marini L**, **Watrous JD**, **Ding J**, **Jain M**, **McDonald JG**, **Thompson BM**, **Fabbrini E**, **Eagon JC**, **Patterson BW**, **Mittendorfer B**, **Mingrone G**, **Klein S**. Biliopancreatic Diversion Induces Greater Metabolic Improvement Than Roux-en-Y Gastric Bypass. *Cell Metabolism* 30: 855-864.e3, 2019. doi: 10.1016/j.cmet.2019.09.002.

19. **Jamwal R**, **de la Monte SM**, **Ogasawara K**, **Adusumalli S**, **Barlock BB**, **Akhlaghi F**. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Are Associated with Decreased CYP3A4 Protein Expression and Activity in Human Liver. *Mol Pharm* 15: 2621–2632, 2018. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00159.

20. **Khalaj A**, **Kalantar Motamedi MA**, **Mousapour P**, **Valizadeh M**, **Barzin M**. Protein-Calorie Malnutrition Requiring Revisional Surgery after One-Anastomosis-Mini-Gastric Bypass (OAGB-MGB): Case Series from the Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *OBES SURG* 29: 1714–1720, 2019. doi: 10.1007/s11695-019-03741-7.

21. **Kochkodan J**, **Telem DA**, **Ghaferi AA**. Physiologic and psychological gender differences in bariatric surgery. *Surg Endosc* 32: 1382–1388, 2018. doi: 10.1007/s00464-017-5819-z.

22. **Laferrère B**, **Pattou F**. Weight-Independent Mechanisms of Glucose Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Front Endocrinol* 9: 530, 2018. doi: 10.3389/fendo.2018.00530.

23. **Laferrère B**, **Pattou F**. A Gut Check Explains Improved Glucose Metabolism after Surgery. *Cell Metabolism* 30: 852–854, 2019. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.002.

24. **Laferrère B**, **Swerdlow N**, **Bawa B**, **Arias S**, **Bose M**, **Oliván B**, **Teixeira J**, **McGinty J**,

Rother KI. Rise of Oxyntomodulin in Response to Oral Glucose after Gastric Bypass Surgery in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95: 4072–4076, 2010. doi: 10.1210/jc.2009-2767.

25. **Laferrère B**, **Teixeira J**, **McGinty J**, **Tran H**, **Egger JR**, **Colarusso A**, **Kovack B**, **Bawa B**, **Koshy N**, **Lee H**, **Yapp K**, **Olivan B**. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery *Versus* Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 2479–2485, 2008. doi: 10.1210/jc.2007-2851.

26. **Lee W-J**, **Yu P-J**, **Wang W**, **Chen T-C**, **Wei P-L**, **Huang M-T**. Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 242: 20–28, 2005. doi: 10.1097/01.sla.0000167762.46568.98.

27. **Mahawar KK**, **Kumar P**, **Parmar C**, **Graham Y**, **Carr WRJ**, **Jennings N**, **Schroeder N**, **Balupuri S**, **Small PK**. Small Bowel Limb Lengths and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *OBES SURG* 26: 660–671, 2016. doi: 10.1007/s11695-016-2050-2.

28. **McGavigan AK**, **Garibay D**, **Henseler ZM**, **Chen J**, **Bettaieb A**, **Haj FG**, **Ley RE**, **Chouinard ML**, **Cummings BP**. TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut* 66: 226–234, 2017. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309871.

29. **Miyachi T**, **Nagao M**, **Shibata C**, **Kitahara Y**, **Tanaka N**, **Watanabe K**, **Tsuchiya T**, **Motoi F**, **Naitoh T**, **Unno M**. Biliopancreatic limb plays an important role in metabolic improvement after duodenal-jejunal bypass in a rat model of diabetes. *Surgery* 159: 1360–1371, 2016. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.027.

30. **Motamedi MAK**, **Barzin M**, **Ebrahimi M**, **Ebrahimi R**, **Khalaj A**. Severe fatal protein malnutrition and liver failure in a morbidly obese patient after mini-gastric bypass surgery: Case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 33: 71–74, 2017. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.02.033.

31. **Nergaard BJ**, **Leifsson BG**, **Hedenbro J**, **Gislason H**. Gastric Bypass with Long Alimentary Limb or Long Pancreato-Biliary Limb—Long-Term Results on Weight Loss, Resolution of Comorbidities and Metabolic Parameters. *OBES SURG* 24: 1595–1602, 2014. doi: 10.1007/s11695-014-1245-7.

32. **Ng M**, **Fleming T**, **Robinson M**, **Thomson B**, **Graetz N**, **Margono C**, **Mullany EC**, **Biryukov S**, **Abbafati C**, **Abera SF**, **Abraham JP**, **Abu-Rmeileh NME**, **Achoki T**, **AlBuhairan FS**, **Alemu ZA**, **Alfonso R**, **Ali MK**, **Ali R**, **Guzman NA**, **Ammar W**, **Anwari P**, **Banerjee A**, **Barquera S**, **Basu S**, **Bennett DA**, **Bhutta Z**, **Blore J**, **Cabral N**, **Nonato IC**, **Chang J-C**, **Chowdhury R**, **Courville KJ**, **Criqui MH**, **Cundiff DK**, **Dabhadkar KC**, **Dandona L**, **Davis A**, **Dayama A**, **Dharmaratne SD**, **Ding EL**, **Durrani AM**, **Esteghamati A**, **Farzadfar F**, **Fay DFJ**, **Feigin VL**, **Flaxman A**, **Forouzanfar MH**, **Goto A**, **Green MA**, **Gupta R**, **Hafezi-Nejad N**, **Hankey GJ**, **Harewood HC**, **Havmoeller R**, **Hay S**, **Hernandez L**, **Husseini A**, **Idrisov BT**, **Ikeda N**, **Islami F**, **Jahangir E**, **Jassal SK**, **Jee SH**, **Jeffreys M**, **Jonas JB**, **Kabagambe EK**, **Khalifa SEAH**, **Kengne AP**, **Khader YS**, **Khang Y-H**, **Kim D**, **Kimokoti RW**, **Kinge JM**, **Kokubo Y**, **Kosen S**, **Kwan G**, **Lai T**, **Leinsalu M**, **Li Y**, **Liang X**, **Liu S**, **Logroscino G**, **Lotufo PA**, **Lu Y**, **Ma J**, **Mainoo NK**, **Mensah GA**, **Merriman TR**, **Mokdad AH**, **Moschandreas J**, **Naghavi M**, **Naheed A**, **Nand D**, **Narayan KMV**, **Nelson EL**, **Neuhouser ML**, **Nisar MI**, **Ohkubo T**, **Oti SO**, **Pedroza A**, **Prabhakaran D**, **Roy N**, **Sampson U**, **Seo H**, **Sepanlou SG**, **Shibuya K**, **Shiri R**, **Shiue I**, **Singh GM**, **Singh JA**, **Skirbekk V**, **Stapelberg NJC**, **Sturua L**, **Sykes BL**, **Tobias M**, **Tran BX**, **Trasande L**, **Toyoshima H**, **van de Vijver S**, **Vasankari TJ**, **Veerman JL**, **Velasquez-Melendez G**, **Vlassov VV**, **Vollset SE**, **Vos T**, **Wang C**, **Wang X**, **Weiderpass E**, **Werdecker A**, **Wright JL**, **Yang YC**, **Yatsuya H**, **Yoon J**, **Yoon S-J**, **Zhao Y**, **Zhou M**, **Zhu S**, **Lopez AD**, **Murray CJL**, **Gakidou E**.

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. *The Lancet* 384: 766–781, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

33. **Oliván B**, **Teixeira J**, **Bose M**, **Bawa B**, **Chang T**, **Summe H**, **Lee H**, **Laferrère B**. Effect of Weight Loss by Diet or Gastric Bypass Surgery on Peptide YY3–36 Levels: *Annals of Surgery* 249: 948–953, 2009. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a6cdb0.

34. **Pinheiro JS**, **Schiavon CA**, **Pereira PB**, **Correa JL**, **Noujaim P**, **Cohen R**. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 4: 521–525; discussion 526-527, 2008. doi: 10.1016/j.soard.2007.12.016.

35. **Prada-Oliveira JA**, **Camacho-Ramirez A**, **Salas-Alvarez J**, **Campos-Martinez FJ**, **Lechuga-Sancho AM**, **Almorza-Gomar D**, **Blandino-Rosano M**, **Perez-Arana GM**. GLP-1 mediated improvement of the glucose tolerance in the T2DM GK rat model after massive jejunal resection. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 223: 1–7, 2019. doi: 10.1016/j.aanat.2019.01.007.

36. **Robert M**, **Espalieu P**, **Pelascini E**, **Caiazzo R**, **Sterkers A**, **Khamphommala L**, **Poghosyan T**, **Chevallier J-M**, **Malherbe V**, **Chouillard E**, **Reche F**, **Torcivia A**, **Maucort-Boulch D**, **Bin-Dorel S**, **Langlois-Jacques C**, **Delaunay D**, **Pattou F**, **Disse E**. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 393: 1299–1309, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1.

37. **Ruiz-Tovar J**, **Carbajo MA**, **Jimenez JM**, **Castro MJ**, **Gonzalez G**, **Ortiz-de-Solorzano J**, **Zubiaga L**. Long-term follow-up after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass versus one-anastomosis gastric bypass: a prospective randomized comparative study of weight loss and remission of comorbidities. *Surg Endosc* 33: 401–410, 2019. doi: 10.1007/s00464-018-6307-9.

38. **Ruiz-Tovar J**, **Vorwald P**, **Gonzalez-Ramirez G**, **Posada M**, **Salcedo G**, **Llavero C**, **Garcia-Olmo D**. Impact of Biliopancreatic Limb Length (70 cm vs 120 cm), with Constant 150 cm Alimentary Limb, on Long-Term Weight Loss, Remission of Comorbidities and Supplementation Needs After Roux-En-Y Gastric Bypass: a Prospective Randomized Clinical Trial. *OBES SURG* 29: 2367–2372, 2019. doi: 10.1007/s11695-019-03717-7.

39. **Rutledge R**. The Mini-Gastric Bypass: Experience with the First 1,274 Cases. *obes surg* 11: 276–280, 2001. doi: 10.1381/096089201321336584.

40. **Saeidi N**, **Meoli L**, **Nestoridi E**, **Gupta NK**, **Kvas S**, **Kucharczyk J**, **Bonab AA**, **Fischman AJ**, **Yarmush ML**, **Stylopoulos N**. Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism and Glycemic Control in Rats After Gastric Bypass. *Science* 341: 406–410, 2013. doi: 10.1126/science.1235103.

41. **Salehi M**, **Gastaldelli A**, **D'Alessio DA**. Blockade of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Corrects Postprandial Hypoglycemia After Gastric Bypass. *Gastroenterology* 146: 669-680.e2, 2014. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.

42. **Santoro S**. Is the metabolic syndrome a disease of the foregut? Yes, excessive foregut. *Ann Surg* 247: 1074–1075, 2008. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181758ddb.

43. **Setchell KD**, **Dumaswala R**, **Colombo C**, **Ronchi M**. Hepatic bile acid metabolism during early development revealed from the analysis of human fetal gallbladder bile. *J Biol Chem* 263: 16637–16644, 1988.

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

leux A. Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans. *Int J Obes (Lond)* 40: 1260–1267, 2016. doi: 10.1038/ijo.2016.46.

45. **Suhre K**, **Meisinger C**, **Döring A**, **Altmaier E**, **Belcredi P**, **Gieger C**, **Chang D**, **Milburn MV**, **Gall WE**, **Weinberger KM**, **Mewes H-W**, **Hrabé de Angelis M**, **Wichmann H-E**, **Kronenberg F**, **Adamski J**, **Illig T**. Metabolic footprint of diabetes: a multiplatform metabolomics study in an epidemiological setting. *PLoS ONE* 5: e13953, 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0013953.

46. **Sweeney TE**, **Morton JM**. Metabolic surgery: Action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28: 727–740, 2014. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.016.

47. **TRABELSI M-S**, **DAOUDI M**, **PRAWITT J**, **DUCASTEL S**, **TOUCHE V**, **SAYIN SI**, **PERINO A**, **BRIGHTON CA**, **SEBTI Y**, **KLUZA J**, **BRIAND O**, **DEHONDT H**, **VALLEZ E**, **DORCHIES E**, **BAUD G**, **SPINELLI V**, **HENNUYER N**, **CARON S**, **BANTUBUNGI K**, **CAIAZZO R**, **REIMANN F**, **MARCHETTI P**, **LEFEBVRE P**, **BÄCKHED F**, **GRIBBLE FM**, **SCHOONJANS K**, **PATTOU F**, **TAILLEUX A**, **STAELS B**, **LESTAVEL S**. Farnesoid X Receptor Inhibits Glucagon-Like Peptide-1 Production by Enteroendocrine L-cells. *Nat Commun* 6: 7629, 2015. doi: 10.1038/ncomms8629.

48. **Tremaroli V**, **Bäckhed F**. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489: 242–249, 2012. doi: 10.1038/nature11552.

49. **Verhaeghe R**, **Zerrweck C**, **Hubert T**, **Tréchot B**, **Gmyr V**, **D'Herbomez M**, **Pigny P**, **Pattou F**, **Caiazzo R**. Gastric bypass increases postprandial insulin and GLP-1 in nonobese minipigs. *Eur Surg Res* 52: 41–49, 2014. doi: 10.1159/000355678.

50. **Vincent R**, **Werling M**, **Cross G**, **Fädriks L**, **Lonroth H**, **Taylor D**, **Alaghband-Zadeh J**, **Olberts T**, **Le Roux C**. The Ratio of 12 alpha-hydroxylated : non-12 alpha-hydroxylated bile acids is not altered after Roux-en-Y gastric bypass in humans. 2015.

51. **Wewalka M**, **Patti M-E**, **Barbato C**, **Houten SM**, **Goldfine AB**. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1442–1451, 2014. doi: 10.1210/jc.2013-3367.

52. **Yamada Y**, **Matsuo H**, **Watanabe S**, **Kato K**, **Yajima K**, **Hibino T**, **Yokoi K**, **Ichihara S**, **Metoki N**, **Yoshida H**, **Satoh K**, **Nozawa Y**. Association of a polymorphism of CYP3A4 with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 20: 703–707, 2007.

TABLES AND FIGURES LEGENDS

Fig. 1. A) Bypass procedures

a) Roux-en-Y gastric bypass (RYGB); b) One anastomosis gastric bypass (OAGB). Red arrow: alimentary limb, Green arrow: biliary limb, Blue arrow: common limb.

Fig. 1. B) surgical procedures

c) Sham procedure; d) OAGB procedure; e) Sham with resection of the common limb procedure; f) OAGB with resection of the biliary limb procedure. Blue arrows represent transit in the common limb (CL), green arrows represent transit in the biliary limb (BL).

Fig. 2. Weight loss and metabolic response to the mixed-meal test

A) Weight loss at 10 and 20 days after surgery; B) Blood glucose excursion (Incremental blood glucose) *during the mixed-meal test (MMT*); C) Postprandial glucose response (incremental AUC for blood glucose); D) D-xylose plasmatic profile *during the MMT*; E) Incremental area under the curve for D-xylose; F) Incremental GLP-1 excursion *during the MMT* ; G) Incremental area under the curve for GLP-1; H) Incremental insulin excursion *during the MMT*; I) Incremental area under the curve for insulin. Blue dot: Sham group, Green dot: OAGB group, Blue bar: Sham group, Green bar: OAGB group. Statistical analysis: A) two-way ANOVA, C, E, G, I) one-way ANOVA. *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$.

Fig. 3. Plasma BA signatures

A) Total BA concentration (nM); B) BA species concentration (nM). Blue bar: Sham group, Green bar: OAGB group. CA: Cholic acid, CDCA: Chenodeoxycholic acid, DCA: Deoxycholic acid, LCA: Lithocholic acid, UDCA: Ursodeoxycholic acid, HCA: Hyocholic acid, HDCA: Hyodeoxycholic acid. Statistical analysis: A) t-test, B) Mann–Whitney test. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Fig. 4. Signatures of the intestinal BAs

A) Intestinal free/conjugated BA ratio; B) Intestinal primary/secondary BA ratio. Localization of sampling along the GI for BA signature determination in C) Sham group and D) OAGB group. Intestinal BA signature in E) gall bladder; F) proximal biliary limb; G) distal biliary limb; H) proximal common limb; I) distal common limb; J) cecal content; K) feces. A, B, E–K: Blue bar: Sham group, green bar: OAGB group. Statistical analysis: A) linear trend and two-way ANOVA; B) two-way ANOVA), E-K) one-way ANOVA. ***, $p < 0.001$.

Fig. 5. Intestinal bile transporters and markers of hepatic BA synthesis

A–E) mRNA relative levels of: A) apical sodium bile acid transporter (ASBT); B) ileal bile acid binding protein (IBABP); C) organic solute transporter α (OST α); D) organic solute transporter β (OSTβ); E) hepatic enzyme and BA transporters; F) C4 plasma concentration (nM). Statistical analysis: A–D) Kruskal–Wallis test; E) Mann–Whitney test; F) one-way ANOVA. * $p < 0.05$.

Fig. 6. Metabolic phenotype after limb shortening.

A) Weight loss at 10 and 20 days after surgery; B) Blood glucose excursion (incremental blood glucose) *during the mixed-meal test (MMT)*; C) Postprandial glucose response (incremental AUC for blood glucose); D) D-xylose plasmatic profile *during the MMT*; E) Incremental area under the curve for D-xylose; F) Incremental GLP-1 excursion *during the MMT*; G) Incremental area under the curve for GLP-1; H) Incremental insulin excursion *during the MMT*; I) Incremental area under the curve for insulin. Green dot: OAGB group, white dot with green lining: OAGB-res group, white dot with blue lining: Sham-res group. Green bar: OAGB group, white bar with green lining: OAGB-res group, white bar with blue lining: Sham-res group. Statistical analysis: A) two-way ANOVA, C, E, G, I) one-way ANOVA. *, $p < 0.05$ *vs*. Sham; ***, $p < 0.001$ *vs*. Sham; #, $p < 0.05$ *vs*. OAGB-res; @@, $p < 0.01$ *vs*. Sham-res.

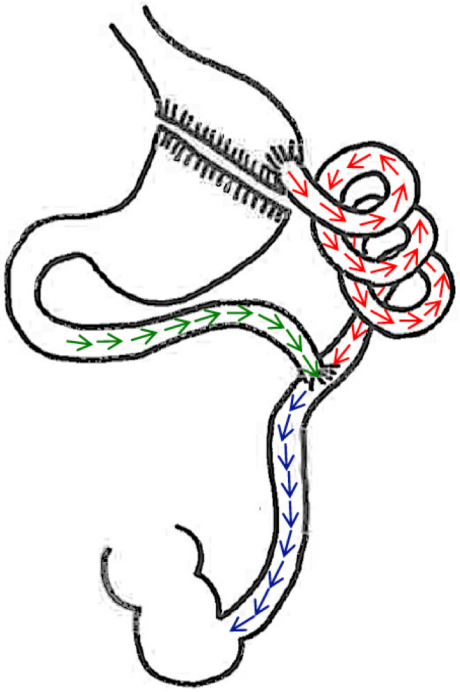
Table 1. Intestinal BA profile in biliary limb and common limb resection groups.

Primary/secondary intestinal BA ratio, free/conjugated intestinal BA ratio, and intestinal BAs species composition in bile from the gall bladder and in the cecum luminal content. CA: Cholic acid, CDCA: Chenodeoxycholic acid, DCA: Deoxycholic acid, LCA: Lithocholic acid, UDCA: Ursodeoxycholic acid, HCA: Hyocholic acid, HDCA: Hyodeoxycholic acid. Statistical analysis: A–D) Kruskal–Wallis test. *, $p < 0.05$ *vs*. Sham; **, $p < 0.01$ *vs*. Sham; ***, $p < 0.001$ *vs.* Sham; $^{@}$, $p < 0.05$ *vs*. Sham-res; $^{@@}$, $p < 0.01$ *vs*. Sham-res; $^{\$}$, $p < 0.05$ *vs.* OAGB.

Fig 1A.

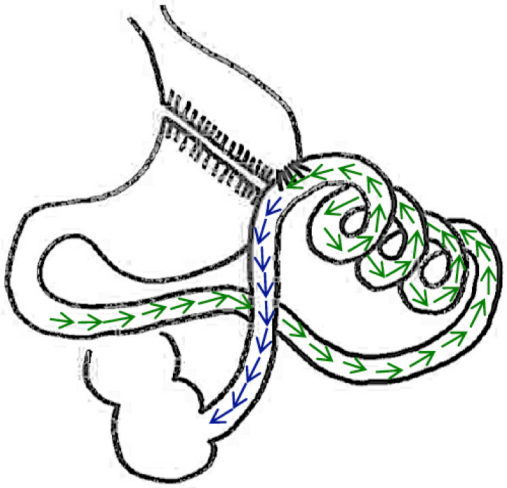
a

Roux-en-Y Gastric Bypass
(RYGB)



b

One Anastomosis Gastric Bypass
(OAGB)



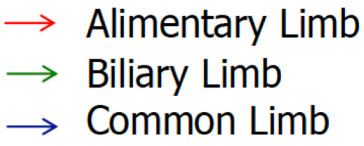


Fig 1b.

c



Sham



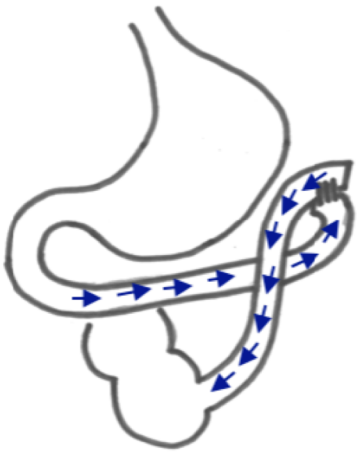
d



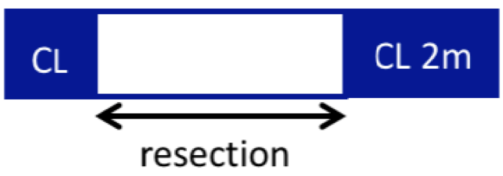
OAGB



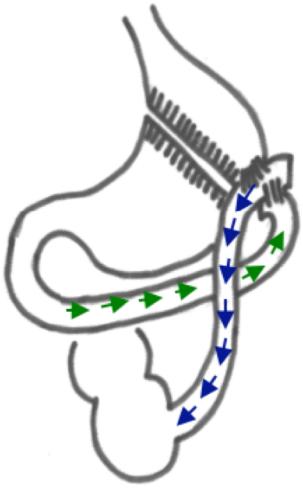
e



Sham-res



f



OAGB-res

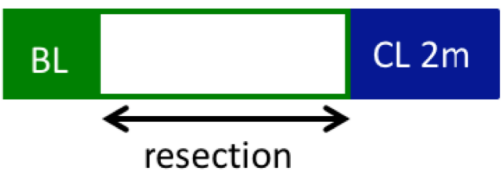


Fig 2.

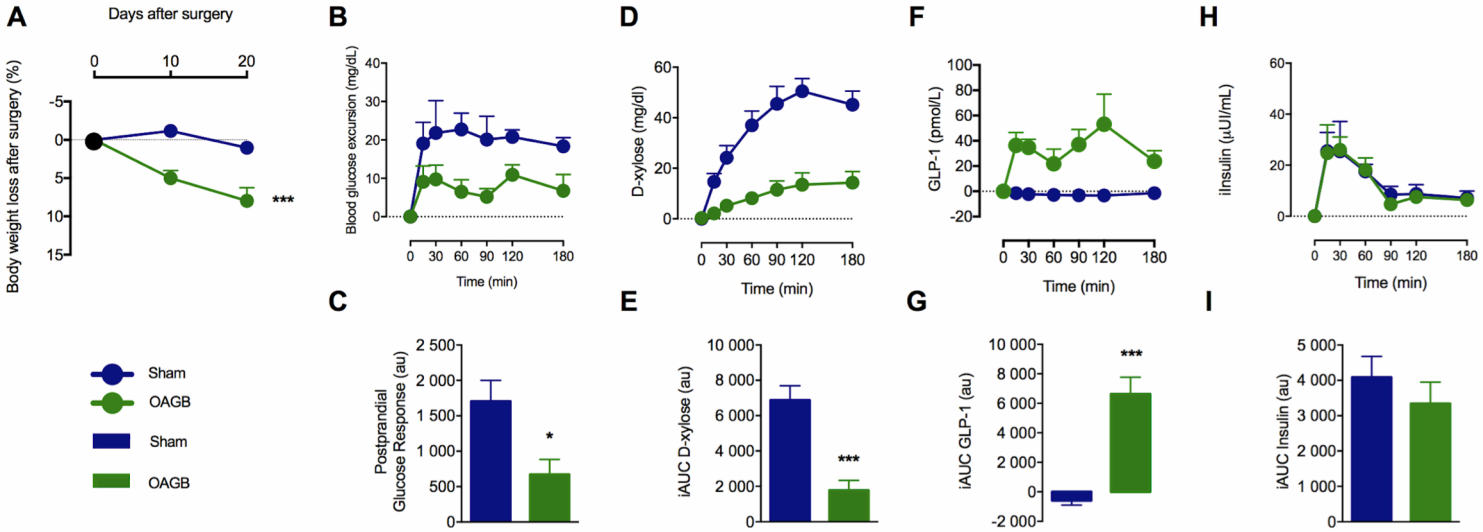

A
Days after surgery
0
10
20
Body weight loss after surgery (%)
-5
0
5
10
15
***
Sham
OAGB
Sham
OAGB
B
Blood glucose excursion (mg/dL)
40
30
20
10
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
C
Postprandial Glucose Response (au)
2 500
2 000
1 500
1 000
500
0
*
D
D-xylose (mg/dl)
60
40
20
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
E
iAUC D-xylose (au)
10 000
8 000
6 000
4 000
2 000
0
***
F
GLP-1 (pmol/L)
100
80
60
40
20
0
-20
0 30 60 90 120 180
Time (min)
G
iAUC GLP-1 (au)
10 000
8 000
6 000
4 000
2 000
0
-2 000
***
H
iInsulin (µUI/mL)
60
40
20
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
I
iAUC Insulin (au)
5 000
4 000
3 000
2 000
1 000
0

Fig 3.

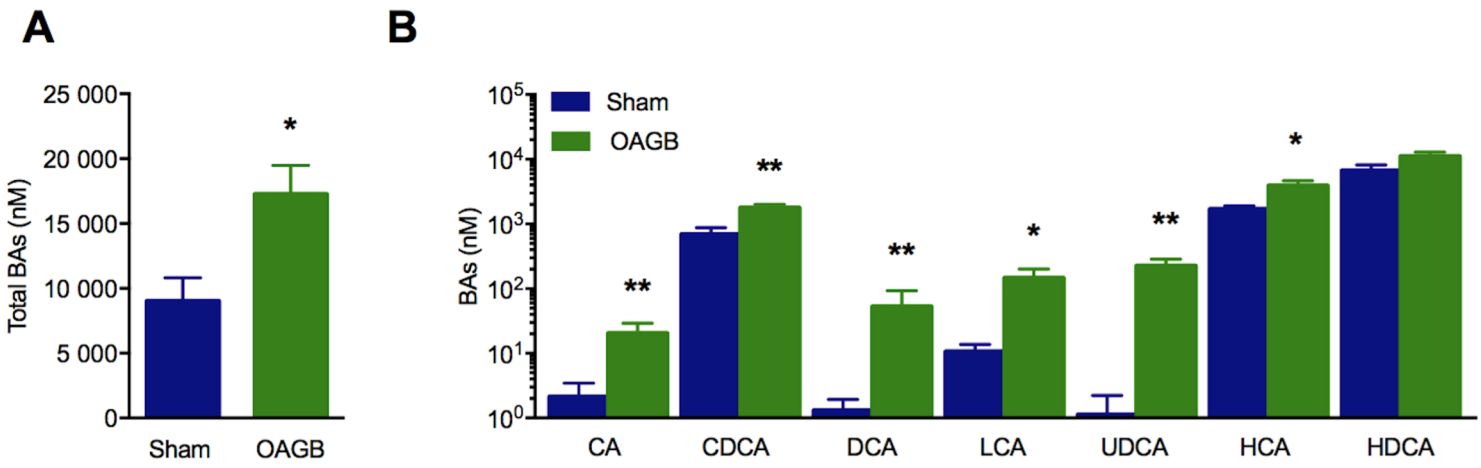

A
B
25 000
20 000
15 000
10 000
5 000
0
Total BAs (nM)
Sham
OAGB
*
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
BAs (nM)
Sham
OAGB
**
**
**
*
**
*
CA
CDCA
DCA
LCA
UDCA
HCA
HDCA

Fig 4.

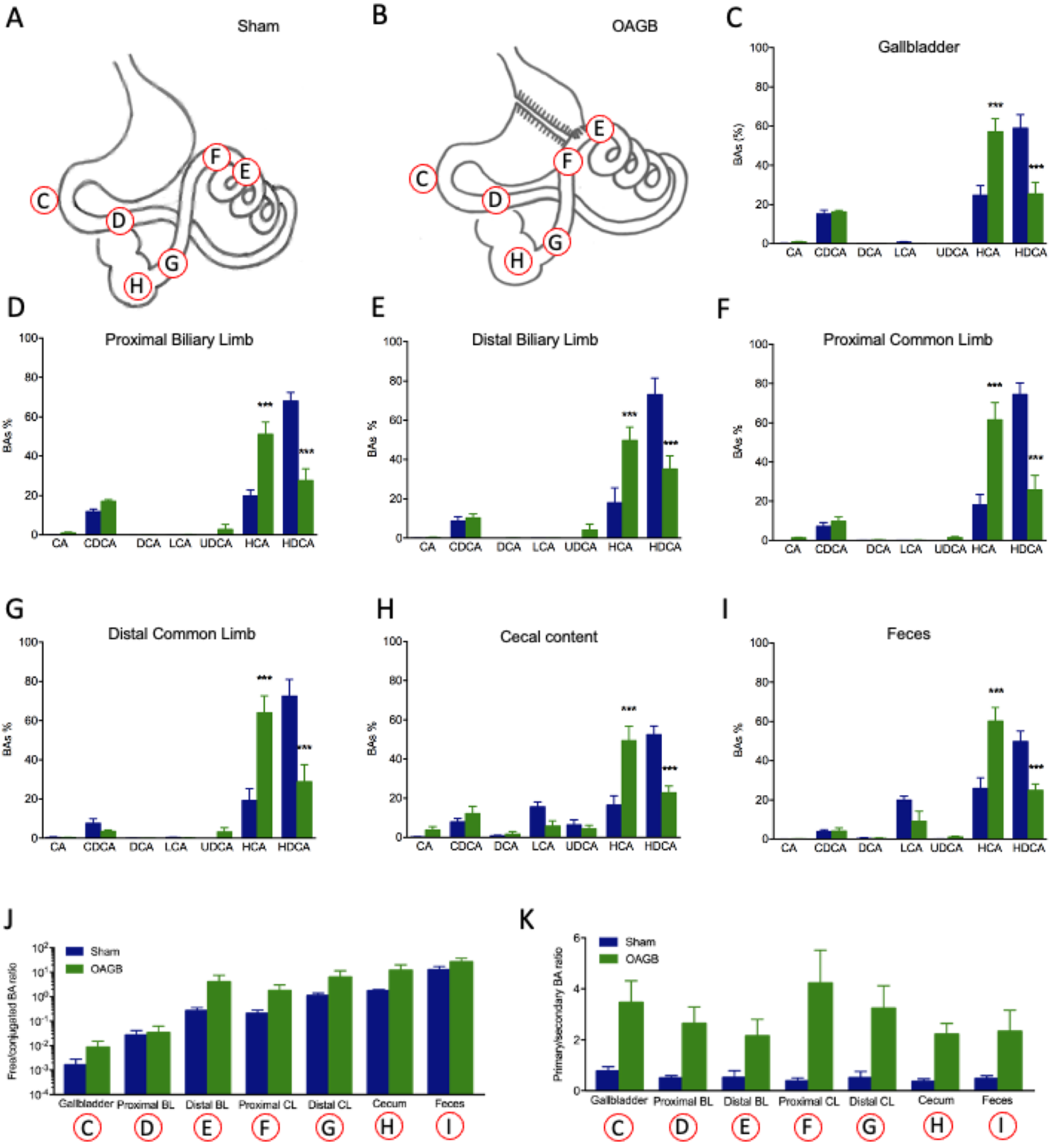

A
Sham
B
OAGB
C
Gallbladder
D
Proximal Biliary Limb
E
Distal Biliary Limb
F
Proximal Common Limb
G
Distal Common Limb
H
Cecal content
I
Feces
BAs %
BAs (%)
CA CDCA DCA LCA UDCA HCA HDCA
***
J
Free/conjugated BA ratio
Sham
OAGB
Gallbladder Proximal BL Distal BL Proximal CL Distal CL Cecum Feces
C D E F G H I
K
Primary/secondary BA ratio
Sham
OAGB
Gallbladder Proximal BL Distal BL Proximal CL Distal CL Cecum Feces
C D E F G H I

Fig 5.

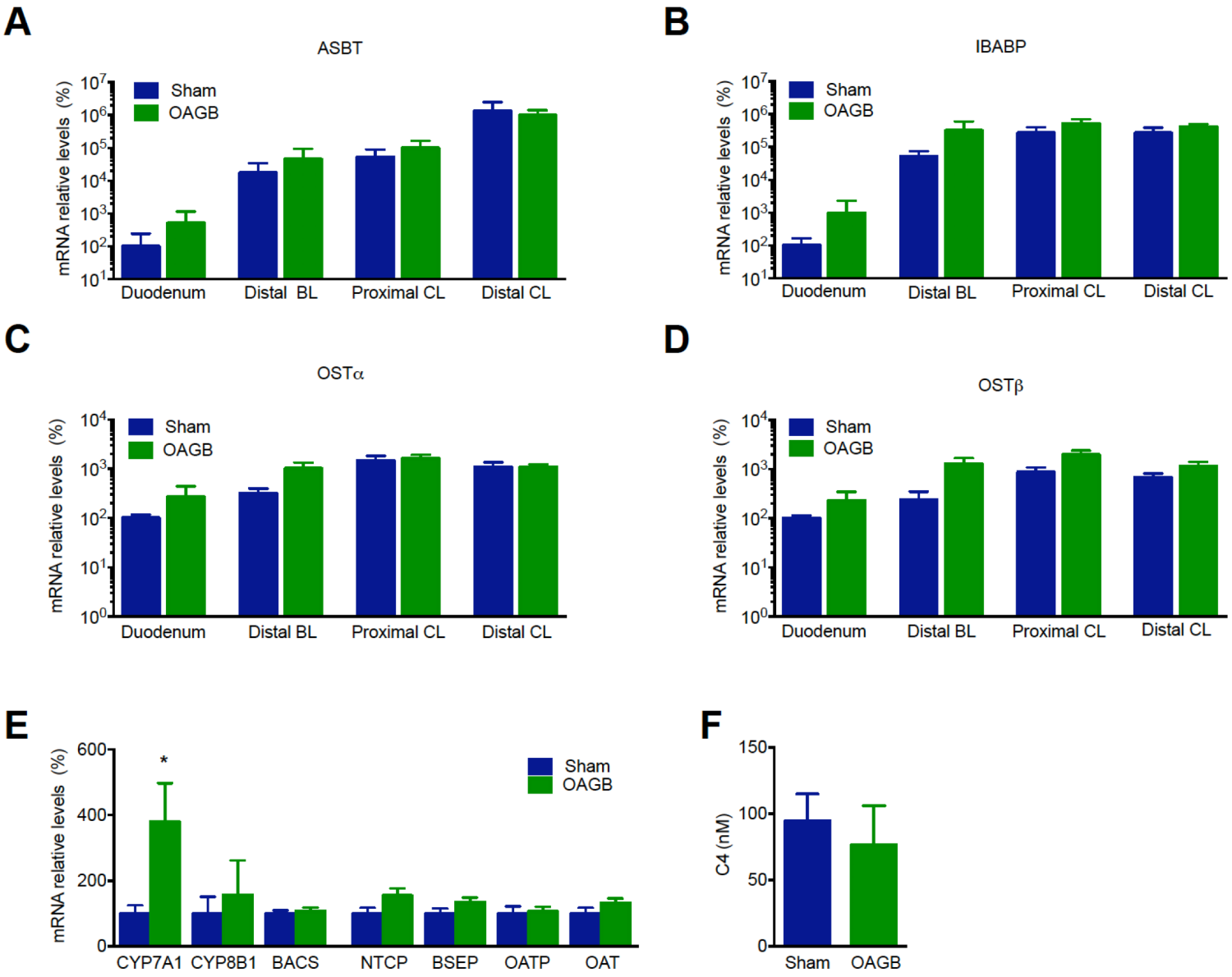

A
ASBT
mRNA relative levels (%)
Sham
OAGB
Duodenum
Distal BL
Proximal CL
Distal CL
B
IBABP
C
OSTα
D
OSTβ
E
*
CYP7A1
CYP8B1
BACS
NTCP
BSEP
OATP
OAT
F
C4 (nM)

Fig 6.

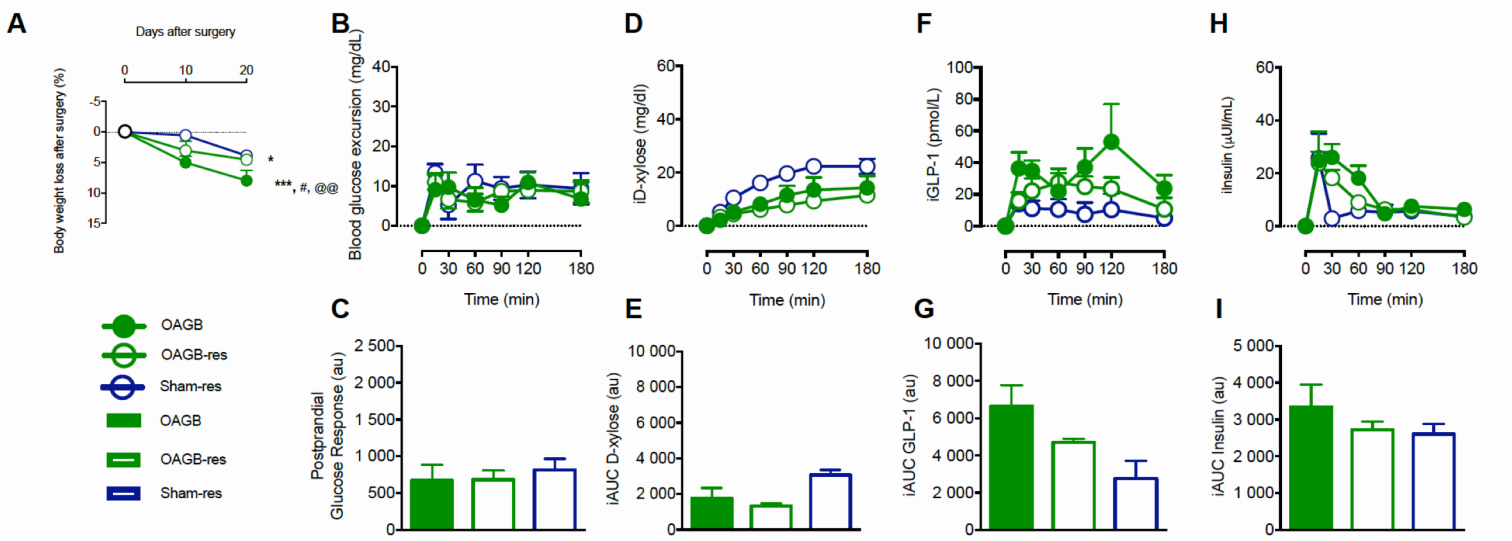

A
Days after surgery
0
10
20
Body weight loss after surgery (%)
-5
0
5
10
15
*
***, #, @@
OAGB
OAGB-res
Sham-res
OAGB
OAGB-res
Sham-res
B
Blood glucose excursion (mg/dL)
40
30
20
10
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
C
Postprandial Glucose Response (au)
2 500
2 000
1 500
1 000
500
0
D
iD-xylose (mg/dl)
60
40
20
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
E
iAUC D-xylose (au)
10 000
8 000
6 000
4 000
2 000
0
F
iGLP-1 (pmol/L)
100
80
60
40
20
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
G
iAUC GLP-1 (au)
10 000
8 000
6 000
4 000
2 000
0
H
iinsulin (µUl/mL)
60
40
20
0
0 30 60 90 120 180
Time (min)
I
iAUC Insulin (au)
5 000
4 000
3 000
2 000
1 000
0

Table 1.

Table 1. Intestinal BA profile in bile and cecal content.

	Bile				Cecal content			
	Sham	OAGB	Sham-res	OAGB-res	Sham	OAGB	Sham-res	OAGB-res
Primary/secondary BA ratio	0.77 ± 0.42	3.00 ± 1.79*	3.38 ± 0.53**	2.58 ± 1.03*	0.36 ± 0.24	2.21 ± 1.04***	1.67 ± 0.64*	1.86 ± 0.58**
Free/conjugated BA ratio	0.002 ± 0.003	0.009 ± 0.015	0.003 ± 0.002	0.13 ± 0.19**	1.72 ± 0.53	11.82 ± 20.28	1.74 ± 0.88	5.25 ± 7.38
CA (%)	0.290 ± 0.39	2.50 ± 3.73	0.68 ± 0.83	1.38 ± 1.05	0.35 ± 0.26	3.74 ± 4.26	0.17 ± 0.12	3.06 ± 4[@]
CDCA (%)	15.17 ± 4.92	17.96 ± 3.98	26.41 ± 2.29*	27.58 ± 3.01**[,$]	7.88 ± 4.40	12.22 ± 8.90	12.3 ± 3.13	18.67 ± 5.31*
DCA (%)	0.11 ± 0.12	2.68 ± 5.70	0.04 ± 0.046	0.40 ± 0.18[@]	0.85 ± 0.79	1.67 ± 3.23	0.18 ± 0.14	1.57 ± 1.59
LCA (%)	0.70 ± 1.01	0.45 ± 0.80	0.15 ± 0.048	0.36 ± 0.23	15.61 ± 6.13	5.79 ± 6.59	8.01 ± 2.90	4.02 ± 3.75*
UDCA (%)	0 ± 0	0.93 ± 1.73	0.19 ± 0.10	5.35 ± 4.83***	6.36 ± 6.47	4.39 ± 4.45	0.51 ± 0.77	10.57 ± 6.55[@@]
HCA (%)	24.77 ± 12.05	49.79 ± 20	49.84 ± 2.71*	40.61 ± 9.13	16.45 ± 11.76	49.46 ± 17.83*	48.38 ± 8.46**	42.32 ± 6.72
HDCA (%)	58.96 ± 16.79	25.68 ± 10.36	22.71 ± 2.79*	24.33 ± 12.18*	52.5 ± 10.73	22.73 ± 8.21*	30.46 ± 6.65	19.8 ± 6.64**

Impact of biliary and common limbs on bile acids and postprandial glucose after gastric bypass

Minipig model of bypass with varying limb length



OAGB





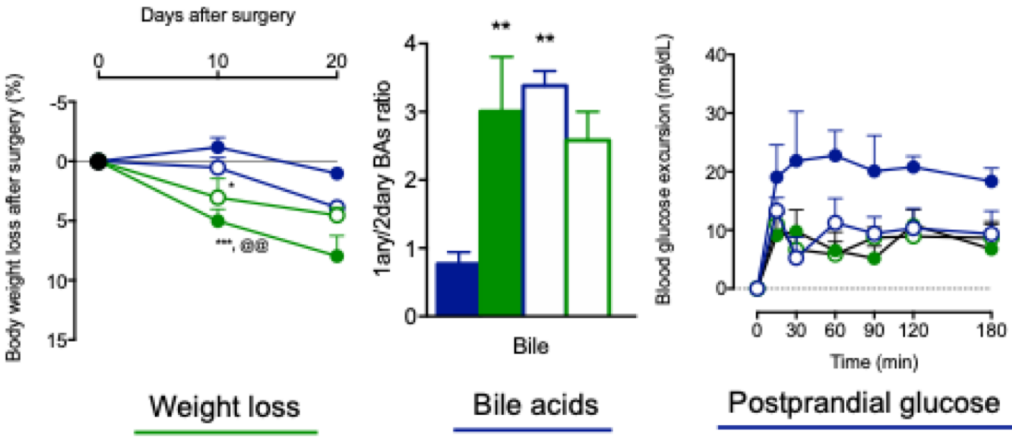
OAGB-res





Sham-res





CONCLUSION Changes in BA and glucose metabolism after OAGB are mainly mediated by the length of the common limb, but the length of the biliary limb likely contributes to weight loss.

III. Article 3: Differential Unfolded Protein Response in skeletal muscle from non-diabetic glucose tolerant or intolerant patients with obesity before and after bariatric surgery.

L'obésité prédispose à plusieurs complications dont les maladies cardiovasculaires, les troubles musculo-squelettiques et le diabète[260]. Cependant, toutes les personnes obèses ne développent pas un diabète sucré de type 2 (T2D) [261], caractérisé par une défaillance de la sécrétion d'insuline et une résistance périphérique à celle-ci, suggérant une expression différentielle de certaines voies cellulaires chez les patients normoglycémiques ou intolérants au glucose[262]. La plupart des études sur l'altération de l'homéostasie glucidique s'intéressent au pancréas, au foie et au tissu adipeux, négligeant le muscle squelettique qui représente pourtant 30% du poids corporel et jusqu'à 80% de l'absorption postprandiale de glucose[263].

Des études récentes suggèrent que la réponse au stress du RE, l'UPR, contribue au développement d'une résistance à l'insuline dans le tissu adipeux, le foie ou le pancréas[264–266], par l'intermédiaire de trois voies cellulaires impliquant PERK, IRE-1 et ATF6. La question de savoir si l'UPR joue un rôle dans la résistance à l'insuline des muscles squelettiques et dans l'intolérance au glucose est toujours débattue. De plus, la perte de poids obtenue par des stratégies nutritionnelles ou chirurgicales chez les patients obèses modifie la signalisation de l'UPR dans le foie et le tissu adipeux[267,268], mais ses conséquences sur l'UPR des muscles n'ont pas été évaluées.

Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer si les gènes liés à l'UPR sont exprimés différemment dans le muscle humain des patients obèses normoglycémiques et non diabétiques intolérants au glucose. Nous avons ensuite cherché à déterminer si l'expression

des gènes liés à l'UPR est corrélée avec les paramètres d'homéostasie du glucose. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'effet de la chirurgie bariatrique, qui induit une perte de poids et améliore la sensibilité à l'insuline, sur l'expression de des gènes l'UPR.

Ces résultats ont donné lieu à la publication suivante :
Differential Unfolded Protein Response in skeletal muscle from non-diabetic glucose tolerant or intolerant patients with obesity before and after bariatric surgery.
Marciniak C, Duhem C, Boulinguiez A, Raverdy V, Baud G, Verkindt H, Caiazzo R, Staels B, Duez H, Pattou F, Lancel S. Acta Diabetol. 2020 Jul ; 57 (7) 819-826. Doi :10.1007.s00592-020-01490-z.Epub 2020 Feb 21.

Ces résultats ont été présentés lors des manifestations suivantes :

- Symposium EGID, Lille, 4 décembre 2018.
- 36th ASMBS Annual Meeting at Obesity Week 2019, 3-7 novembre 2019, Las Vegas, USA
- Journées de la Société Française de Myologie, 20-22 novembre 2019, Marseille.

Differential Unfolded Protein Response in skeletal muscle from non-diabetic glucose tolerant or intolerant patients with obesity before and after bariatric surgery

Camille Marciniak [1], MD-PhD Student, camille.marciniak@chru-lille.fr

Christian Duhem [2], MSc, christian.duhem@pasteur-lille.fr – ORCID: 0000-0003-0931-3815

Alexis Boulinguiez [2], PhD, boulinguiez.alexis@gmail.com – ORCID: 0000-0001-6886-6140

Violeta Raverdy [1], MD, violeta.raverdy@chru-lille.fr

Gregory Baud [1], MD-PhD, gregory.baud@chru-lille.fr

Hélène Verkindt [1], MD, helene.verkindt@chru-lille.fr

Robert Caiazzo [1], MD-PhD, robert.caiazzo@chru-lille.fr

Bart Staels [2], PhD, bart.staels@pasteur-lille.fr – ORCID: 0000-0002-3784-1503

Hélène Duez [2], PhD, helene.duez@pasteur-lille.fr – ORCID : 0000-0002-4130-7987

François Pattou [1], MD, francois.pattou@univ-lille.fr – ORCID : 0000-0001-8388-3766

Steve Lancel [2], PhD, steve.lancel@univ-lille.fr – ORCID: 0000-0002-3292-5433

Affiliations:

[1] Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1190 - EGID, F-59000 Lille, France

[2] Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011 - EGID, F-59000 Lille, France

Correspondence to:

Steve Lancel, e-mail: steve.lancel@univ-lille.fr, phone: +33 3 20 87 71 25

Inserm UMR1011 & Université de Lille Institut Pasteur de Lille

1 rue du professeur Calmette

BP245

59019 LILLE – France

Acknowledgments

A.B. was supported by a PhD scholarship from Lille University-Région Hauts-de- France and by EGID funds. The authors acknowledge funding supports from INSERM, Contrat Plan Etat Région (CPER), Région Hauts-de-France/FEDER, CTRL-Lille Pasteur Institute, the European Genomic Institute for Diabetes (E.G.I.D., ANR-10-

LABX-46), the European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD), the Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD), sponsored by Fédération Française des Diabétiques (AFD), AstraZeneca, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk & Sanofi. BS is a recipient of an Advanced ERC Grant (694717).

Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

Abstract

Aims: Not all people with obesity become glucose intolerant, suggesting differential activation of cellular pathways. The Unfolded Protein Response (UPR) may contribute to the development of insulin resistance in several organs but its role in skeletal muscle remains debated. Therefore, we explored the UPR activation in muscle from non-diabetic glucose tolerant or intolerant patients with obesity, and the impact of bariatric procedures. *Methods:* Muscle biopsies from 22 normoglycemic (NG, blood glucose measured 120min after an oral glucose tolerance test, G120 < 7.8mM) and 22 glucose intolerant (GI, G120 between 7.8 and 11.1mM) were used to measure UPR activation by RTqPCR and western-blot. Then, UPR was studied in biopsies from 7 NG and 7 GI patients before and one year after bariatric surgery. *Results:* Binding Immunoglobulin Protein (BIP) protein was ~40% higher in the GI compared to NG subjects. Contrastingly, expression of the UPR-related genes *BIP*, *Activating Transcription Factor 6* (*ATF6)* and unspliced *X-box Binding Protein 1* (*XBP1u*) were significantly lower and *C/EBP HomolOgous Protein* (*CHOP*) tended to decrease (p=0.08) in GI individuals. While BIP protein positively correlated with fasting blood glucose (r=0.38, p=0.01), *ATF6* and *CHOP* were associated with G120 (r=-0.38 and r=-0.41, p<0.05) and the Matsuda index (r=0.37 and r=0.38, p<0.05). Bariatric surgery improved metabolic parameters, associated with higher *CHOP* expression in GI patients, while *ATF6* tended to increase (p=0.08). *Conclusions: CHOP* and *ATF6* expression decreased in non-diabetic GI patients with obesity and was modified by bariatric surgery. These genes may contribute to glucose homeostasis in human skeletal muscle.

Keywords: unfolded protein response, skeletal muscle, obesity, glucose intolerance, bariatric surgery

Introduction

The World Health organization estimates that almost 2 billion adults were overweight, of which one third is obese, in 2016. Obesity predisposes to several complications including cardiovascular diseases, cancers, musculoskeletal disorders and diabetes [1]. However, not all obese people develop type 2 diabetes mellitus (T2D) [2], which is characterized by insulin secretion failure and peripheral resistance. Therefore, certain cellular pathways may be differently expressed between obese patients with normal glucose homeostasis *vs.* those in a prediabetic state [3], characterized by an impaired glucose tolerance, *i.e.* having a 2-hr glucose level after a 75g oral glucose tolerance test (G120) comprised between 7.8 and 11.1mmol/L. Most studies focused on the pancreas, liver and adipose tissue to explain alterations in whole-body glucose handling. Skeletal muscle has surprisingly been neglected while it accounts for 30% of body weight and for up to 80% of postprandial glucose uptake [4].

Recent studies indicate that the Endoplasmic Reticulum (ER) stress-induced Unfolded Protein Response (UPR) may contribute to the development of insulin resistance in adipose tissue, liver or pancreas [5-7]. This cellular response involves three major pathways [8] implicating Protein kinase RNA-like ER Kinase (PERK), Inositol-REquiring protein-1α (IRE-1α) and Activating Transcription Factor 6 (ATF6). Under basal conditions, these three proteins are sequestrated by the Glucose-Regulated Protein of 78kDa (GRP78), also known as Binding Immunoglobulin Protein (BIP). Consecutive to ER stress, BIP goes to the lumen to participate in protein folding, thereby releasing PERK, IRE-1α and ATF6, and activating their respective signaling pathways [9,10] promoting the expression of protein chaperones and foldases or anti-oxidant defenses. Sustained activation of the UPR drives apoptosis signaling mediated by the CCAAT/enhancer-binding protein HOmologous Protein (CHOP) and caspase-12. In the liver, transcription factors activated in response to ER stress (*e.g.* SREBP1 and CREBH) modulate lipogenic and glycogenic pathways [11,12]. In addition, phosphorylation of IRE-1α may, in turn, activate c-Jun N-terminal Kinase that will interfere with insulin signaling by phosphorylating Insulin Receptor Substrate 1 IRS1 [13]. However, whether it plays a role in skeletal muscle insulin resistance and glucose intolerance is still debated. While most of the studies detect UPR activation in muscle from obese animals or fatty acids-treated myocytes [14,10,15-17], inhibition of ER stress by the use of chemical chaperones does not block palmitate-induced insulin resistance in cultured muscle cells [15,16]. In humans, although skeletal muscle UPR is increased in obesity and T2D [17], it remains unknown whether differential activation of this cellular pathway occurs between glucose tolerant and intolerant non-diabetic patients. Moreover, weight loss obtained by nutritional or surgery strategies in patients with obesity changes UPR signaling in liver and adipose tissue [18,19], but its consequences on muscle UPR have not been evaluated.

Here, we aim (i) to evaluate whether UPR-related genes are differentially expressed in human muscle from normoglycemic *vs.* non-diabetic glucose intolerant patients with obesity, (ii) to determine whether UPR-related gene expression correlates with glucose homeostasis parameters (iii) to find out whether UPR expression is modified by bariatric surgery, which induces weight loss and ameliorates insulin sensitivity.

Methods

Experimental subjects

Biological data and biopsies from patients obesity (Body Mass Index BMI>35) were obtained from the ABOS (Atlas Biologique de l'Obésité Sévère) cohort (NCT01129297). 22 obese normoglycemic and 22 obese glucose intolerant but non-diabetic, defined by a normal or mildly raised Fasting Blood Glucose (FBG) and a 2-hr glucose level after a 75g oral glucose tolerance test (G120) comprised between 140 and 199 mg/dL (7.8 and

11.1mmol/L), subjects were randomly selected, biological parameters were extracted from the database and transverse abdominal muscle biopsies were obtained. Patients were subjected to an oral glucose tolerance test (75g); blood glucose and insulin levels were measured before and 30 and 120 min after glucose ingestion. In a second set of experiments, gastrocnemius needle biopsies from 7 normoglycemic and 7 glucose intolerant patients with obesity were obtained before and after bariatric surgery (Roux-en-Y Gastric Bypass).

Matsuda index

Mastuda index [20], which estimates hepatic and muscle insulin sensitivity, was calculated as follows: $\frac{10{,}000}{\sqrt{G0*I0*Gmean*Imean}}$ where G0 and I0 indicate FBG and insulin levels (mg/dL and mIU/L), respectively, and Gmean and Imean designate mean blood glucose and insulin concentrations from 0 to 120 min during the Oral Glucose Tolerance Test, respectively.

Laboratory measurements

Blood glucose and insulin levels were measured as reported in the literature [21].

Gene expression

RNA was extracted from abdominal and gastrocnemius muscles using the Trizol (Invitrogen)/Chloroform/Isopropanol protocol. After DNase treatment, the High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermofischer Scientific, Montigny Le Bretonneux, France) was used to obtain cDNA. Quantitative PCRs were performed with the SYBR® Green Real-Time PCR Master Mix kit (Agilent Technologies, Les Ulis, France) on a MX3005 apparatus (Agilent Technologies). Human specific primers are shown in supplementary table 1. Gene expression was normalized to cyclophilin A (*PPIA*).

Protein expression

Using a Polytron tissue homogenizer, 40-50 mg of abdominal muscle were lyzed in RIPA buffer (Merck-Sigma Aldrich, St. Quentin Fallavier, France) containing anti-protease and anti-phosphatase cocktails (Merck-Sigma Aldrich). Once centrifuged at 15 000*g* at 4°C for 15 min, proteins in the supernatant were quantified according to the Bradford method. Total proteins (30µg) were separated on a 10% SDS-polyacrylamide gel and then transferred onto a PVDF membrane. After blocking with a 5% BSA-TBS solution, primary antibodies - purified mouse anti-BIP/GRP78 #610979 (BD Biosciences, Le Pont de Claix, France) and rabbit monoclonal anti-GAPDH #5174 (Cell Signaling Technology, Leiden, The Netherlands)- were hybridized overnight at 4°C. After incubation with specific secondary antibodies coupled with IRDyes (LI-COR Biosciences GmbH, Bad Homburg, Germany), membranes were scanned and analyzed using the Odyssey CLX and Image Studio software (LI-COR Biosciences GmbH). Results were normalized to GAPDH.

Statistical analysis

According to the Shapiro-Wilk normality test results, comparisons between NG and GI patients were performed using a two-tailed Student t-test for Gaussian distribution or a Mann-Whitney U-test otherwise. Frequency distribution was tested by Chi-squared test. Pearson correlations were generated to determine a linear link between two variables. Parametric paired t-test or non-parametric Wilcoxon signed-rank were used to analyze data obtained before and after bariatric surgery. Statistics were performed by the use of GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Results

ER stress markers are differentially expressed according to the glucose tolerance status in skeletal muscle from non-diabetic patients with obesity

The study was designed to obtain two subgroups of non-diabetic patients with a BMI>30: one with normal glucose tolerance (NG), the other with glucose intolerance (GI). As depicted in supplementary table 2, while there was no significant differences in sex ratio, age, BMI and Hb1Ac, FBG and G120 were significantly higher in GI compared to NG patients. Consistently, the Matsuda index was markedly lower in GI patients (supplementary table 2), indicating alterations in peripheral insulin sensitivity.

The UPR has been associated with metabolic alterations in liver or adipose tissue but its involvement in skeletal muscle glucose handling remains unclear. Therefore, we compared the expression of UPR-related genes *BIP*, *ATF4*, *ATF6*, unspliced *X-box Binding Protein 1 XBP1U*, spliced *XBP1S* and *CHOP* as well as BIP protein levels between NG and GI obese patients. While BIP protein level was significantly higher in the GI group (Fig. 1a, 1b), its transcript was less expressed in GI patients compared to NG individuals (Fig. 1c). *ATF4*, which depends on the PERK axis, was not different between NG and GI patients (Fig. 1d). *XBP1U*, but not spliced *XBP1 (XBP1S)*, was lower in the GI group (Fig. 1e, 1f). *ATF6* expression was significantly reduced in GI patients (Fig. 1g). Similarly, a decrease in *CHOP* expression was observed in GI patients (Fig. 1h), although the difference did not reach statistical significance.

Metabolic parameters correlate with UPR-related genes

Pearson's linear analysis was performed to determine whether differences in gene expression are associated with metabolic features (Table 1). Neither BIP, nor PERK-dependent ATF4, nor XBP1U mRNA correlated with BMI, weight, age, FBG, HbA1c, G120 and Matsuda Index. HbA1c level negatively correlated with XBP1S mRNA levels. FBG correlated positively with BIP protein expression. Interestingly, and consistent with the above data linking CHOP and ATF6 with the glucose tolerance status, HbA1c level was negatively correlated

with ATF6 mRNA levels, and CHOP and ATF6 were both significantly and negatively correlated with G120 and the Matsuda index.

Effects of bariatric surgery on skeletal muscle UPR

In addition to weight loss, bariatric surgery improves, almost immediately, glucose homeostasis [22,23]. Therefore, we tested the impact of bariatric surgery on skeletal muscle UPR in non-diabetic obese NG *vs.* GI patients. No differences were observed between the NG and GI individuals for weight, BMI and HbA1c before surgical intervention, whereas FBG, G120 and the Matsuda index were significantly different between the NG and GI (Table 2). One year after bariatric surgery, weight, BMI and HbA1c were reduced in both the NG and GI groups (Table 2). The surgical procedure improved FBG, G120 and the Matsuda index and abolished the differences in glucose homeostasis between NG and GI patients (Table 2).

We then explored whether bariatric surgery modified skeletal muscle UPR. BIP protein significantly increased after bariatric surgery in both groups (Fig. 2a, 2b). While no differences in *BIP*, *ATF4*, *XBP1U* and *XBP1S* were detected (Fig. 2c-2f), bariatric surgery in GI patients tended to raise *ATF6* (Fig. 2g) and induced a significant increase in *CHOP* mRNA expression (Fig. 2h).

Discussion

We first aimed to determine whether UPR signaling is differentially expressed in skeletal muscle from non-diabetic glucose tolerant *vs.* intolerant obese patients and whether it correlates with metabolic parameters. The most striking result was that *CHOP* and *ATF6* expression, which is reduced in GI patients, was correlated with G120 as well as the Matsuda index. Bariatric surgery, which greatly improved glucose homeostasis and peripheral insulin sensitivity in GI patients, increased *CHOP* and *ATF6* expression.

We specifically studied the UPR in obese patients without T2D to avoid interferences with medical treatment or duration, evolution and severity of T2D. To prevent any confounding effects of weight on the measured parameters, we compared two obese populations with normal and abnormal glucose tolerance rather than matching our data with lean NG individuals. Therefore, the major criteria differentiating our two populations is the glucose tolerance status evaluated by G120, hence the Matsuda index. This setting was also chosen to determine whether changes in UPR could occur before the occurrence of diabetes.

Data from the literature indicate that skeletal muscle of obese and diabetic patients expressed more BIP and CHOP proteins, while the IRE-1 pathway is not activated [17]. Our findings also show that BIP protein is more expressed in GI patients and that IRE1 activation, observed through XBP1 splicing, is unlikely to contribute to insulin resistance as spliced *XBP1* is not different between NG and GI subjects. Nevertheless, conflicting data

have been reported in obese pregnant women [24]. We also found that UPR-related genes, namely *BIP*, *ATF6* and, albeit to a lower extent, *CHOP* are less expressed in GI compared to NG obese patients. This may be related to the higher amount of BIP protein since BIP buffering capacity [25] on IRE1, PERK and ATF6 may reduce their activation, thus diminishing expression of their target genes such as *BIP*, *ATF6* and *CHOP*. Moreover, higher BIP protein level may also be related to the glucose intolerance status since BIP binds to Skeletal muscle- and Kidney-enriched Inositol polyphosphate 5-Phosphatase (SKIP) to favor insulin signaling termination [26]. Thus, the increase in BIP protein expression in GI patients may be either protective to avoid UPR overactivation although, the other way around, it may contribute to the glucose intolerance phenotype. In addition, *ATF6* and *CHOP* negatively correlated with G120 and positively with the Matsuda index. While ATF6 is beneficial for muscle adaptation to exercise [27,28], its participation in muscle glucose homeostasis remains elusive. Consistently, in liver, *Atf6* deletion promotes glucose intolerance in HFD-fed mice [29] and chronic induction of Atf6 translocation and activation improves glucose homeostasis in *db*/*db* male mice [30].

Bariatric surgical procedures represent effective strategies to lose weight and improve insulin sensitivity, notably in muscle [31]. As expected, we found a profound enhancement of insulin sensitivity and glucose tolerance, as observed with the normalization of the Matsuda index and G120, in GI compared to NG patients. In their skeletal muscle tissue, *CHOP* and *ATF6*, albeit close to significance, increased in GI patients one year after RYGB but the physiological consequences remain speculative. We can hypothesize that higher *ATF6* and *CHOP* levels may contribute to the amelioration of glucose handling obtained after bariatric surgery, as explained above. Moreover, higher CHOP expression could also participate to the loss of muscle mass observed after bariatric surgery [32-34]. Indeed, CHOP is a transcriptional factor which promotes cell apoptosis [35]. In muscle, CHOP also represses MyoD transcription [36], hence delaying myogenesis.

Conclusion

CHOP and *ATF6* expression decreased in non-diabetic GI patients and was modified by bariatric surgery. These genes may contribute to glucose homeostasis in human skeletal muscle.

Conflict of Interest Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical and consent statements

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its

later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Forbes JM, Cooper ME (2013) Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 93 (1):137-188. doi:10.1152/physrev.00045.2011
2. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC (2001) Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 345 (11):790-797. doi:10.1056/NEJMoa010492
3. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 379 (9833):2279-2290. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
4. Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, Maeder E, Jequier E, Felber JP (1982) The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. Diabetes 31 (11):957-963
5. Salvado L, Palomer X, Barroso E, Vazquez-Carrera M (2015) Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 26 (8):438-448. doi:10.1016/j.tem.2015.05.007
6. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA, Rasouli N, Spencer HJ, Yao-Borengasser A, Elbein SC (2008) Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 93 (11):4532-4541. doi:10.1210/jc.2008-1001
7. Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, Cheung P, Merali S (2008) Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. Diabetes 57 (9):2438-2444. doi:10.2337/db08-0604
8. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC (2005) Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. The Journal of clinical investigation 115 (10):2656-2664. doi:10.1172/JCI26373
9. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA (2012) Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. Trends in Molecular Medicine 18 (1):59-68. doi:10.1016/j.molmed.2011.07.010
10. Boulinguiez A, Staels B, Duez H, Lancel S (2017) Mitochondria and endoplasmic reticulum_ Targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle? BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids 1862 (9):901-916. doi:10.1016/j.bbalip.2017.05.011
11. Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, Ferré P, Foufelle F (2009) GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. The Journal of clinical investigation 119 (5):1201-1215. doi:10.1172/JCI37007
12. Wang Y, Vera L, Fischer WH, Montminy M (2009) The CREB coactivator CRTC2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis. Nature 460 (7254):534-537. doi:10.1038/nature08111
13. Nakamura T, Furuhashi M, Li P, Cao H, Tuncman G, Sonenberg N, Gorgun CZ, Hotamisligil GS (2010) Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. Cell 140 (3):338-348. doi:10.1016/j.cell.2010.01.001
14. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS (2004) Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science (New York, NY) 306 (5695):457-461. doi:10.1126/science.1103160
15. Hage Hassan R, Hainault I, Vilquin J-T, Samama C, Lasnier F, Ferré P, Foufelle F, Hajduch E (2012) Endoplasmic reticulum stress does not mediate palmitate-induced insulin resistance in mouse and human muscle cells. Diabetologia 55 (1):204-214. doi:10.1007/s00125-011-2328-9
16. Rieusset J, Chauvin M-A, Durand A, Bravard A, Laugerette F, Michalski M-C, Vidal H (2012) Reduction of endoplasmic reticulum stress using chemical chaperones or Grp78 overexpression does not protect muscle cells from palmitate-induced insulin resistance. Biochemical and biophysical research communications 417 (1):439-445. doi:10.1016/j.bbrc.2011.11.135
17. Koh H-J, Toyoda T, Didesch MM, Lee M-Y, Sleeman MW, Kulkarni RN, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ (2013) Tribbles 3 mediates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance in skeletal muscle. Nature Communications 4:1871. doi:10.1038/ncomms2851
18. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, Klein S (2009) Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. Diabetes 58 (3):693-700. doi:10.2337/db08-1220
19. Lopez-Domenech S, Abad-Jimenez Z, Iannantuoni F, de Maranon AM, Rovira-Llopis S, Morillas C, Banuls C, Victor VM, Rocha M (2019) Moderate weight loss attenuates chronic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human obesity. Mol Metab 19:24-33. doi:10.1016/j.molmet.2018.10.005
20. Matsuda M, DeFronzo RA (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 22 (9):1462-1470

21. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gele P, Vantyghem MC, Caiazzo R, Pattou F (2016) Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. Ann Surg 264 (5):878-885. doi:10.1097/SLA.0000000000001915
22. Khalaf KI, Taegtmeyer H (2013) Clues from bariatric surgery: reversing insulin resistance to heal the heart. Curr Diab Rep 13 (2):245-251. doi:10.1007/s11892-013-0364-1
23. Meneghini LF (2007) Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes. Cell Biochem Biophys 48 (2-3):97-102
24. Liong S, Lappas M (2016) Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women. Molecular and cellular endocrinology 425:11-25. doi:10.1016/j.mce.2016.02.016
25. Pincus D, Chevalier MW, Aragon T, van Anken E, Vidal SE, El-Samad H, Walter P (2010) BiP binding to the ER-stress sensor Ire1 tunes the homeostatic behavior of the unfolded protein response. PLoS Biol 8 (7):e1000415. doi:10.1371/journal.pbio.1000415
26. Ijuin T, Hatano N, Hosooka T, Takenawa T (2015) Regulation of insulin signaling in skeletal muscle by PIP3 phosphatase, SKIP, and endoplasmic reticulum molecular chaperone glucose-regulated protein 78. Biochimica et biophysica acta 1853 (12):3192-3201. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.09.009
27. Wu J, Ruas JL, Estall JL, Rasbach KA, Choi JH, Ye L, Boström P, Tyra HM, Crawford RW, Campbell KP, Rutkowski DT, Kaufman RJ, Spiegelman BM (2011) The unfolded protein response mediates adaptation to exercise in skeletal muscle through a PGC-1α/ATF6α complex. Cell metabolism 13 (2):160-169. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.003
28. Sasaki T, Kuboyama A, Mita M, Murata S, Shimizu M, Inoue J, Mori K, Sato R (2018) The exercise-inducible bile acid receptor Tgr5 improves skeletal muscle function in mice. J Biol Chem 293 (26):10322-10332. doi:10.1074/jbc.RA118.002733
29. Sun X, Li W, Deng Y, Dong B, Sun Y, Xue Y, Wang Y (2018) Hepatic conditional knockout of ATF6 exacerbates liver metabolic damage by repressing autophage through MTOR pathway. Biochem Biophys Res Commun 505 (1):45-50. doi:10.1016/j.bbrc.2018.09.047
30. Zhou T, Cheng Y, Yan W, Shi X, Xu X, Zhou J, Li J, Chen J, Shen X (2018) TSPA as a novel ATF6alpha translocation inducer efficiently ameliorates insulin sensitivity restoration and glucose homeostasis in db/db mice. Biochem Biophys Res Commun 499 (4):948-953. doi:10.1016/j.bbrc.2018.04.025
31. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, Reed MA, Cortright RN, Tapscott EB, Houmard JA, Tanner CJ, Lee J, Dohm GL (2008) Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. J Clin Endocrinol Metab 93 (12):4656-4663. doi:10.1210/jc.2008-1030
32. Vaurs C, Dimeglio C, Charras L, Anduze Y, Chalret du Rieu M, Ritz P (2015) Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. Diabetes Metab 41 (5):416-421. doi:10.1016/j.diabet.2015.04.003
33. Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, Njike-Nakseu M, Gaillard M, Tranchart H, Balian A, Dagher I, Perlemuter G, Naveau S (2018) Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. PLoS One 13 (5):e0197248. doi:10.1371/journal.pone.0197248
34. Pourhassan M, Gluer CC, Pick P, Tigges W, Muller MJ (2017) Impact of weight loss-associated changes in detailed body composition as assessed by whole-body MRI on plasma insulin levels and homeostatis model assessment index. Eur J Clin Nutr 71 (2):212-218. doi:10.1038/ejcn.2016.189
35. Li Y, Guo Y, Tang J, Jiang J, Chen Z (2014) New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 46 (8):629-640. doi:10.1093/abbs/gmu048
36. Alter J, Bengal E (2011) Stress-induced C/EBP homology protein (CHOP) represses MyoD transcription to delay myoblast differentiation. PLoS One 6 (12):e29498. doi:10.1371/journal.pone.0029498

Figure legends

Fig. 1 UPR pathways are differentially expressed between normal glucose tolerant and glucose intolerant non-diabetic obese patients in skeletal muscle. (A) Representative western-blot of BIP and GAPDH proteins and (B) their quantification, n=22, unpaired t-test, *p<0.05. mRNA levels of (C) BIP, (D) ATF4, (E) XBP1U, (F) XBP1S, (G) ATF6 and (H) CHOP normalized to PPIA. n=22, *p<0.05, **p<0.01 vs. NG. Mean +/- SEM with unpaired t-test for BIP, XBP1U, ATF6, median and interquartile range with Mann-Whitney's U test for ATF4, XBP1S, CHOP

Fig. 2 Bariatric surgery changes skeletal muscle UPR in non-obese glucose intolerant patients. (A) Representative western-blot of BIP and GAPDH proteins and (B) their quantification in normal glucose tolerant (NG) or glucose intolerant (GI) patients before and after bariatric surgery, n=7, Wilcoxon signed-rank test for NG, paired t-test for GI, *p<0.05 *vs.* pre-surgery. NG and GI samples were run on different gels. mRNA levels of (C) *BIP*, (D) *ATF4*, (E) *XBP1U*, (F) *XBP1S*, (G) *ATF6* and (H) *CHOP* normalized by *PPIA*. n=7, *p<0.05, **p<0.01 *vs.* pre-surgery, Wilcoxon signed-rank test for XBP1S, paired t-test otherwise

Table 1 Pearson's correlations between metabolic features and the UPR

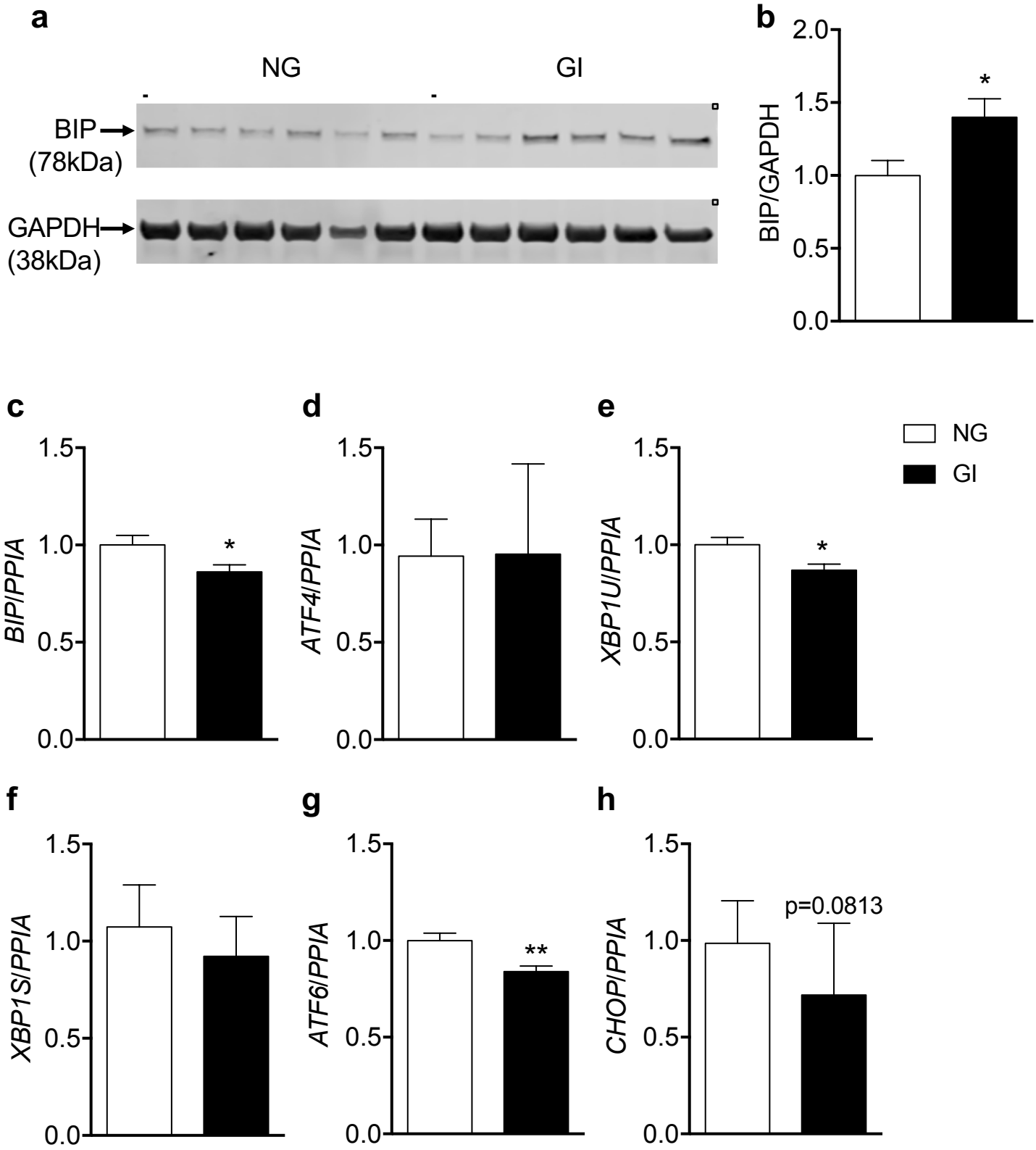
r	BMI	Weight	Age	FBG	HbA1c	G120	Matsuda	*ATF6*	*ATF4*	*CHOP*	*XBP1S*	*XBP1U*	*BIP*
BMI													
Weight	0.76***												
Age	-0.23	-0.16											
FBG	-0.17	0.02	0.28										
HbA1c	0.03	0.10	0.30*	0.34*									
G120	-0.23	-0.18	0.15	0.57***	0.31*								
Matsuda	0.03	-0.02	-0.08	-0.5***	-0.45**	-0.69***							
ATF6	0.18	0.24	-0.30*	-0.25	-0.34*	-0.38*	0.37*						
ATF4	-0.10	0.10	-0.23	0.19	-0.10	0.08	-0.16	0.41**					
CHOP	-0.17	-0.19	0.23	-0.06	-0.27	-0.41**	0.38*	0.15	0.05				
XBP1S	0.09	0.12	-0.07	0.07	-0.36*	-0.07	0.09	0.31*	0.33*	0.33*			
XBP1U	0.25	0.16	-0.07	-0.08	0.09	-0.20	-0.05	0.58***	0.41***	0.12	0.16		
BIP	0.04	0.11	-0.03	-0.03	0.15	-0.25	-0.13	0.42**	0.32*	0.04	0.05	0.66***	
BIP	-0.05	-0.04	0.36*	0.38**	0.21	0.27	-0.09	-0.19	-0.13	0.00	0.20	-0.13	-0.06

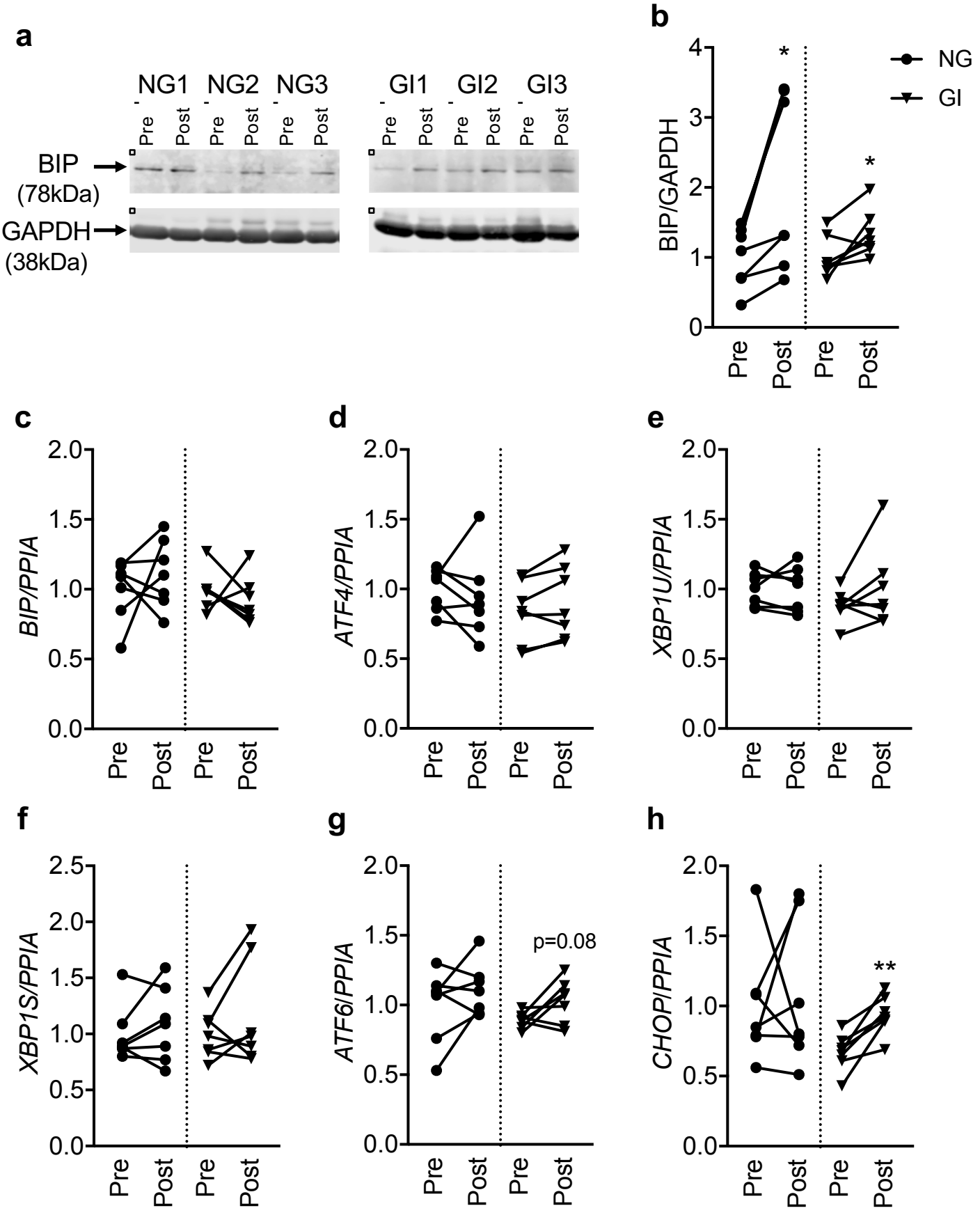
r: Pearson's correlation coefficient, BMI: Body Mass Index, FBG: Fasting Blood Glucose, G120: blood glucose concentration 120min after an oral glucose tolerance test, *BIP*: *Binding Immunoglobulin Protein*, *ATF6*: *Activating Transcription Factor 6*, *ATF4*: *Activating Transcription Factor 4*, *XBP1U*: *X-box Binding Protein 1 unspliced, XBP1S*: *X-box Binding Protein 1 spliced, CHOP*: *C/EBP HomolOgous Protein*, *p<0.05, *p<0.01, ***p<0.001

Table 2 Metabolic features of glucose tolerant and intolerant non-diabetic obese patients before and after bariatric surgery

	Before Surgery			After Surgery		
	NG	GI	P value	NG	GI	P value
Age (years)	37.1 (2.8)	45.0 (3.4)	0.098 (t test)	38.2 (2.9)	46 (3.4)	0.102 (t test)
Sex (male/female)	0/7	0/7	1 (χ^2 test)			
Weight (kg)	127.6 (5.5)	125.8 (6.2)	0.833 (t test)	94.4 (5.1)	81.6 (4.3)	0.0782 (t test)
BMI (kg/m^2)	43.1 [42.5-46.4]	45.3 [42.1-50.7]	0.646 (U test)	33.2 (1.7)	29.9 (1.8)	0.149 (t test)
HbA1c (%) (mmol/mol)	5.3 (0.1) 34 (0.9)	5.6 (0.2) 38 (1.8)	0.1116 (t test)	5.0 (0.1) 31 (0.9)	4.8 (0.1) 29 (0.9)	0.463 (t test)
FBG (mmol/L)	4.9 (0.04)	5.4 (0.1)	0.0011 (t test)	4.6 (0.1)	4.5 (0.2)	0.492 (t test)
G120 (mmol/L)	5.1 [5-6.4]	8.0 [7.8-8.1]	0.0006 (U test)	4.6 (0.7)	3.6 (0.4)	0.2217 (t test)
Matsuda index	7.3 (1.7)	2.1 (0.4)	0.0095 (t test)	15.0 (3.9)	31.5 (6.4)	0.0589 (t test)

BMI: Body Mass Index, FBG: Fasting Blood Glucose, G120: blood glucose concentration 120min after an oral glucose tolerance test, NG: Normal Glucose tolerance, GI: Glucose Intolerance. Data are Mean (SEM) or Median [25% percentile-75% percentile]. P values are provided along with the statistical test (t test: Student's t test, U test: Mann-Whitney's U test, χ^2 test: chi-squared test)


a
NG
GI
BIP
(78kDa)
GAPDH
(38kDa)
b
BIP/GAPDH
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
c
BIP/PPIA
d
ATF4/PPIA
e
XBP1U/PPIA
NG
GI
f
XBP1S/PPIA
g
ATF6/PPIA
**
h
CHOP/PPIA
p=0.0813


a
NG1
NG2
NG3
GI1
GI2
GI3
Pre
Post
BIP
(78kDa)
GAPDH
(38kDa)
b
NG
GI
BIP/GAPDH
*
*
c
BIP/PPIA
d
ATF4/PPIA
e
XBP1U/PPIA
f
XBP1S/PPIA
g
ATF6/PPIA
p=0.08
h
CHOP/PPIA
**

Supplementary Table 1 Human RTqPCR primers

target	Accession number	forward 5'-3'	reverse 3'-5'
BIP	NM_005347	TAGCGTATGGTGCTGCTGTC	TTTGTCAGGGGTCTTTCACC
ATF6	NM_007348	CAATTGGAAGCAGCAAATGA	ACCGAGGAGACGAGACTGAA
ATF4	NM_001675	TCAAACCTCATGGGTTCTCC	GTGTCATCCAACGTGGTCAG
XBP1U	NM_ 005080	GGAGTTAAGACAGCGCTTGGGGA	TGTTCTGGAGGGGTGACAACTGGG
XBP1S	NM_001079539	CTGAGTCCGCAGCAGGTG	GCTGATGACGTCCCCACTGA
CHOP	NM_001195053	GAACCAGGAAACGGAAACAGA	TCTCCTTCATGCGCTGCTT
PPIA	NM_021130	GCATACGGGTCCTGGCATCTTGTCC	ATGGTGATCTTCTTGCTGGTCTTGC

BIP: *Binding Immunoglobulin Protein*, *ATF6*: *Activating Transcription Factor 6*, *ATF4*: *Activating Transcription Factor 4*, *XBP1U*: *X-box Binding Protein 1 unspliced, XBP1S*: *X-box Binding Protein 1 spliced, CHOP*: *C/EBP HomolOgous Protein, PPIA*: *cyclophilin A*

Supplementary Table 2 Metabolic features in the first cohort of glucose tolerant and intolerant non-diabetic obese patients

	Glucose tolerant	Glucose intolerant	P value (test)
Age (years)	35.6 (2.4)	38.6 (2.5)	0.3883 (t test)
Sex (male/female)	3/19	4/18	1.0 (χ^2 test)
Weight (kg)	131.7 (5.9)	123.9 (3.2)	0.2531 (t test)
BMI (kg/m^2)	46.9 (1.4)	44.0 (0.9)	0.0776 (t test)
HbA1c (%) (mmol/mol)	5.6 (0.1) 38 (0.9)	5.7 (0.1) 39 (0.9)	0.236 (t test)
FBG (mmol/L)	4.8 (0.1)	5.3 (0.1)	<0.0001 (t test)
G120 (mmol/L)	5.3 [4.7-6.9]	8.2 [8.0-8.8]	<0.0001 (U test)
Matsuda	7.1 [3.1-10.4]	2.2 [1.4-3.3]	<0.0001 (U test)

BMI: Body Mass Index, FBG: Fasting Blood Glucose, G120: 2-hr glucose level after a 75g oral glucose tolerance test. Data are Mean (SEM) for normal distribution or Median [25% percentile-75% percentile] otherwise. P values are provided along with the test used (t test: Student's t test, U test: Mann-Whitney's U test, χ^2 test: chi-squared test). n=22 in each group

Discussion et perspectives

La chirurgie bariatrique est le traitement de référence de l'obésité et de ses comorbidités métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension, syndrome d'apnée du sommeil, stéatohépatite non alcoolique)[219] en permettant l'obtention d'effets bien supérieurs au traitement médical. Les mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique sont incomplètement compris. Dans le *gastric bypass*, le remaniement profond du tube digestif par la création de trois canaux distincts a fait apparaître le tube digestif comme un acteur primordial, impliqué dans la régulation de la prise alimentaire mais également l'homéostasie glucidique. Comprendre comment les anses modulent les effets du *gastric bypass* permettrait une meilleure connaissance de ses effets et, à terme, une personnalisation de la procédure en fonction des comorbidités du patient.

Dans cette première étude, nous nous sommes intéressés aux rôles propres de l'anse biliaire et de l'anse commune. Pour s'affranchir des effets de l'anse alimentaire, nous avons utilisé un type de *gastric bypass* dans lequel l'anse alimentaire est équivalent à zéro : l'OAGB (Figure 23.C).

Dans la littérature, l'OAGB semble plus efficace que le RYGB en termes de perte de poids et de rémission du diabète. L'hypothèse évoquée est celle d'un effet supérieur d'une longue anse biliaire. Il existe cependant une controverse autour de l'OAGB, en partie due à un taux de complications nutritionnelles plus important, ayant fait revoir les recommandations concernant la longueur de l'AB. Initialement fixée autour de 2 à 2,5m, elle est maintenant conseillée à 1,5m. Il faut cependant garder à l'esprit que, dans l'OAGB, l'ensemble de l'intestin grêle est réparti entre deux entités, l'AB et l'AC, et faire varier l'une revient invariablement à faire varier l'autre. Afin d'étudier l'impact propre de la longueur de l'AB sur l'homéostasie

glucidique, nous avons fait varier celle-ci, à longueur d'AC égale, par résection de l'intestin grêle. En parallèle, pour étudier l'impact propre de la longueur de l'AC, nous avons fait varier celle-ci à la fois dans le modèle d'OAGB mais aussi dans un modèle de résection intestinale.
Nos données ont démontré que le métabolisme du glucose et les changements des acides biliaires observés après OAGB n'étaient pas contrôlés par la longueur de l'AB, mais plutôt par le raccourcissement de l'AC, alors que la perte de poids corporel était déterminée par la longueur de l'AB.

Dans nos conditions expérimentales, l'OAGB diminue l'excursion postprandiale du glucose et l'absorption intestinale des glucides par rapport au groupe Sham. De plus, la sécrétion postprandiale de GLP-1 est augmentée, sans pour autant augmenter la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. On suppose que l'accélération du transit intestinal de nutriments non digérés est responsable de la libération accrue d'incrétines dans le RYGB[269]. L'anastomose de la poche gastrique avec l'iléon reproduit ce phénomène dans notre modèle OAGB, suggérant que la libération accrue d'incrétines postprandiales due à une exposition précoce de l'intestin distal à des nutriments non digérés pourrait être un mécanisme partagé par l'OAGB et le RYGB. En revanche, il a été démontré qu'un effet insulinotrope accru du GLP-1 jouait un rôle clé dans l'augmentation de la réponse insulinique post-prandiale après le RYGB[270]. Cet effet n'a pas été observé dans notre modèle expérimental, ce qui suggère que d'autres mécanismes, différents de ceux du RYGB, pourraient sous-tendre les améliorations du métabolisme du glucose.

La longueur de l'AB biliaire est un bon candidat pour expliquer les effets antidiabétiques de l'OAGB[193]. Cependant, les réponses post prandiales sur l'excursion et l'absorption du glucose étaient similaires après OAGB, OAGB-res et Sham-res, où l'AB était soit longue (OAGB), soit courte (OAGB-res), soit absente (Sham-res). Ceci suggère que la longueur de l'AB n'était pas

responsable des changements de l'homéostasie postprandiale du glucose observés dans notre modèle d'OAGB. En revanche, l'AC était courte dans les trois procédures, ce qui suggère qu'elle pourrait être impliquée dans les améliorations de l'homéostasie postprandiale du glucose, mais qu'elle pourrait ne pas être essentielle pour les effets différentiels sur le GLP-1 et la perte de poids. Nos résultats sont conformes aux résultats d'un essai clinique randomisé sur le RYGB. Dans cette étude, l'augmentation de la longueur de l'AB au détriment de l'AA, sans modifier la longueur de l'AC, a induit une plus grande perte de poids mais aucune différence dans la résolution du diabète. Comme dans notre modèle, des données récemment publiées chez le rat ont démontré que la résection intestinale diminuait la réponse glycémique postprandiale et augmentait la sécrétion de GLP-1, ce qui confirme l'importance de l'AC dans les changements métaboliques induits par le *gastric bypass*.

Il est intéressant de noter que l'OAGB diminue le poids indépendamment des changements métaboliques associés à l'AC. Par conséquent, les mécanismes de la diminution du poids restent flous. Nos données sont conformes à d'autres études cliniques dans lesquelles la longueur de l'AB dans le RYGB a été randomisée[176]. Ces études ont montré qu'une AB plus longue est associée à une perte de poids supérieure. Cependant, la résection sélective de l'AB réalisée dans notre étude expérimentale n'a jamais été effectuée dans un cadre clinique, puisque l'AB est toujours allongé au détriment des autres anses. Nos résultats montrent que, pour l'OAGB, la réduction de la longueur de l'AB, même sans changer l'AC, a un impact direct sur la perte de poids. Cela soutient l'hypothèse selon laquelle le métabolisme intestinal contribue de manière propre à la perte de poids après une opération [197,198]. Nous avons émis l'hypothèse que le mécanisme d'amaigrissement par l'OAGB a lieu dans l'AB, et que sa résection dans le groupe OAGB-res atténue les effets d'amaigrissement de l'OAGB. Un mécanisme

potentiel expliquant le rôle de l'AB sur les effets de réduction du poids de l'OAGB est l'absence d'absorption de nutriments dans la lumière de l'AB, conséquente au *gastric bypass*, ce qui rend l'AB métaboliquement dépendante de l'absorption de nutriments du flux sanguin pour soutenir son propre métabolisme. Cette hypothèse est soutenue par l'observation que l'absorption du glucose dans le sang est augmentée par le RYGB[197,198,271]. Dans notre modèle, lors de la résection de la longue AB, la quantité d'énergie nécessaire pour soutenir ce segment intestinal ne serait plus consommée, ce qui diminuerait la dépense énergétique intestinale et atténuerait la perte de poids. Conformément à cette hypothèse, la résection de l'AB dans un modèle de rat de diversion duodéno-jéjunale empêche la perte de poids induite par la chirurgie[191]. Nos données soutiennent ce concept avec le groupe Sham-res où une AC courte a été formée par la résection du segment intestinal correspondant à l'AB dans l'OAGB, et le jéjunum a été relié à l'iléon distal sans diversion ni formation d'AB. Ce modèle ressemble à la procédure de diversion iléo-jéjunale (également connue sous le nom de shunt de Payne[134], figure 21.B), dont il est prouvé qu'elle induit une perte de poids importante et une amélioration de l'homéostasie du glucose. Comme la perte de poids dans le groupe Sham-res a été modeste, contrairement aux données rapportées sur le shunt de Payne[135], nous émettons l'hypothèse que l'absence de perte de poids dans le groupe Sham-res pourrait être due à la résection du tissu de l'intestin grêle, diminuant l'utilisation du glucose intestinal et atténuant ainsi la perte de poids. Puisqu'un apport calorique contrôlé (*pair feeding*) n'a pas été appliqué entre les groupes, la consommation variable de nourriture pourrait avoir contribué à la différence de perte de poids, ce qui constitue une limite de notre étude.

De plus, l'OAGB induit une malabsorption des nutriments[150] plus fréquemment que le RYGB. Comme la principale différence entre l'OAGB et le RYGB est la longue AB qui conduit les sécrétions biliopancréatiques du duodénum à l'anastomose sans contact avec les nutriments,

nous avons émis l'hypothèse qu'une longue AB pourrait contribuer à la malabsorption dans l'AC de l'OAGB en modifiant la composition des sécrétions biliopancréatiques, tels que les acides biliaires ou les zymogènes pancréatiques. Par conséquent, le raccourcissement de l'AB pourrait atténuer la malabsorption induite par l'OAGB afin de réduire les effets de perte de poids.

Les modifications des acides biliaires observées dans d'autres techniques de chirurgie bariatrique modulent l'homéostasie métabolique et sont des médiateurs possibles des améliorations de la chirurgie bariatrique indépendantes de la perte de poids. Ainsi, nous avons analysé les taux d'acides biliaires plasmatiques et intestinaux lors de l'OAGB, avec et sans résection de l'AB. Nous avons observé une augmentation des taux d'acides biliaires plasmatiques à jeun lors de l'OAGB, de façon similaire à ce qui a été décrit après d'autres procédures de chirurgie bariatrique[272,273]. Chez les miniporcs, l'augmentation des taux d'acides biliaires plasmatiques à jeun après le RYGB est principalement due aux espèces conjuguées[259]. En revanche, dans l'OAGB (et également dans l'OAGB-res), le rapport entre les acides biliaires libres et conjugués n'est pas modifié, et cette différence qualitative entre les techniques chirurgicales suggère que le mécanisme à l'origine de l'augmentation des acides biliaires peut être différent entre les deux procédures. L'augmentation de l'expression génétique de *CYP7A1*, l'enzyme limitante de la voie de synthèse classique des acides biliaires, suggère que l'augmentation des acides biliaires plasmatiques à jeun lors de l'OAGB pourrait être due à une augmentation de la synthèse hépatique des acides biliaires. Cependant, l'absence d'augmentation des concentrations plasmatiques de C4, un biomarqueur du taux de synthèse des acides biliaires par la voie classique, indique que l'expression accrue de *CYP7A1* n'est pas associée à l'augmentation de son activité dans notre modèle expérimental d'OAGB.

Ceci contraste avec l'augmentation du taux de synthèse d'acides biliaires par la voie classique rapportée après RYGB[274].

Dans nos conditions expérimentales, l'OAGB modifie de manière significative la signature intestinale des acides biliaires, en modifiant les proportions d'acide hyodéoxycholique (HDCA) et d'acide hyocholique (HCA) dans tous les segments intestinaux. L'HCA et l'HDCA sont des espèces 6α-hydroxylées, formées par l'hydroxylation hépatique de l'HDCA *via* le CYP3A4 chez l'Homme[275]. Ces espèces sont peu étudiées et sont souvent négligées dans les analyses d'acides biliaires chez l'Homme en raison de leurs concentrations mineures dans le plasma, malgré leurs concentrations élevées dans la bile du fœtus humain[276]. L'HCA présente un intérêt dans les études sur les troubles métaboliques, puisqu'il a récemment été rapporté une corrélation négative entre HCA et l'IMC et insulinorésistance[277–279]. En outre, des études antérieures ont mis en évidence une association entre un polymorphisme du gène codant *CYP3A4* et le risque de DT2 dans une population japonaise[280] et la réduction de l'expression et de l'activité du *CYP3A4* dans le foie de donneurs diabétiques[281,282]. Bien que les mécanismes sous-jacents restent à élucider, ces données sont en faveur d'un lien entre l'HCA, l'activité du *CYP3A4* et l'homéostasie métabolique. Contrairement à l'Homme, les espèces 6α-hydroxylés HCA et HDCA constituent les espèces principales du pool d'acides biliaires du porc[259]. La forte concentration de ces espèces chez le porc pourraient expliquer pourquoi les porcs sont plus résistants à l'insulinorésistance et au diabète induits par l'obésité. Une origine possible à ces changements serait une perte fécale accrue de l'HDCA, acide biliaire secondaire, diminuant sa proportion par rapport à l'HCA dans la circulation entéro-hépatique. Une autre possibilité est que l'OAGB entraîne une diminution de la 7α-déshydroxylation de l'HCA par le microbiote intestinal[275]. Les modifications des acides biliaires intestinaux après chirurgie bariatrique semblent importantes. En effet, les données précliniques chez les rongeurs suggèrent que les récepteurs intestinaux des acides biliaires FXR et TGR5[283] pourraient être à

l'origine des améliorations métaboliques observés après chirurgie bariatrique, puisque le détournement de la bile vers l'iléon reproduit les effets métaboliques de la chirurgie bariatrique chez les souris *knock-out* TGR5, mais pas chez les souris *knock-out* FXR spécifiques à l'intestin. Les auteurs ont montré que l'axe GLP-1-FXR[126] pourrait être impliqué dans ces améliorations[284]. En conclusion, le rôle de la signalisation des acides biliaires dans les améliorations métaboliques de la chirurgie bariatrique ne semble pas entièrement élucidé. D'autres études sont nécessaires pour confirmer si les résultats rapportés sont présents chez l'Homme.

Une des premières limites de ce travail est l'utilisation du modèle de miniporc Göttingen non obèse non diabétique. L'étude de la variation de longueur d'anse en gardant les autres anses fixes est impossible chez l'Homme. Il a donc été nécessaire d'avoir recours à un modèle animal. Le modèle porcin est un modèle de choix en chirurgie bariatrique. Premièrement, du fait de sa proximité physiologique avec l'Homme, l'utilisation du miniporc est un choix logique comparativement aux rongeurs, permettant des explorations métaboliques poussées. Deuxièmement, l'anatomie digestive du miniporc est proche de celle de l'Homme, permettant une transposition anatomique de la procédure chirurgicale. Celle-ci est rendue d'autant plus aisée par la taille similaire à l'Homme du miniporc. Notre modèle de miniporc non obèse non diabétique ne permet pas de répondre aux modifications induites par l'obésité et corrigées par la chirurgie bariatrique. Cependant, il est admis dans la littérature que le *gastric bypass* entraine des mécanismes dépendants de la perte de poids et d'autres, précoces, indépendants de la perte de poids[139,223]. Ce modèle de miniporc permet donc d'étudier les effets précoces et indépendants de la perte de poids du *gastric bypass*. Une des limites de l'utilisation du miniporc est l'impossibilité de réaliser des explorations en chambre métabolique, empêchant la mesure précise de la prise alimentaire et l'utilisation d'un groupe contrôle *pair-fed*. Une autre limite du choix du modèle porcin est la répartition différente du profil des acides biliaires entre l'Homme

et le porc, avec en particulier l'HCA retrouvé à 1% chez l'Homme et à 42% chez le miniporc[259] . Cependant, la répartition entre acides biliaires et conjugués et proches. Par ailleurs, la différence est encore plus marquée avec les modèles de rongeurs, largement utilisés pour l'étude des acides biliaires, qui possèdent un acide biliaire supplémentaire, l'acide murocholique[33].

Au total, ces résultats suggèrent une implication de la longueur de l'anse biliaire dans la perte de poids, mais pas l'homéostasie glucidique, ni les modifications des acides biliaires intestinaux, tandis que le raccourcissement de l'anse commune semble avoir un effet propre sur l'homéostasie glucidique et la modification du pool intestinal d'acides biliaires, aussi précocément que 15 jours après la chirurgie. Le retentissement de ces modifications restent cependant indéterminé.

Les travaux de Miyachi *et al*. font état de manière similaire d'un effet propre de l'anse biliaire, puisqu'à anse commune fixée, les anses alimentaires et biliaires ne sont pas interchangables. De la même façon, la résection de l'anse biliaire diminue la perte de poids.

Le muscle squelettique est un acteur clé de l'insulinosensibilité puisqu'il est responsable de 80% de la captation postprandiale du glucose[263]. L'intolérance au glucose, état précédant l'installation du DT2 n'est pas développé chez tous les patients obèses, suggérant l'activation de voies cellulaires différentes chez certains patients. Le maintien d'une fonction musculaire satisfaisante est capital après chirurgie bariatrique, afin de prévenir l'apparition d'une atrophie musculaire, facteur favorisant l'ostéoporose, déjà favorisée par la chirurgie bariatrique. Une meilleure connaissance des cibles cellulaires de l'intolérance au glucose et de la chirurgie bariatrique au niveau musculaire permettrait à terme de prévenir la perte de masse musculaire et de protéger son fonctionnement.

Le RE est un organite clé du muscle squelettique, qui souffre de la lipotoxicité et de la glucotoxicité, rencontrées dans l'insulinorésistance. Sa réponse au stress, l'UPR module les voies de signalisation de l'insuline et peut induire l'apoptose en cas de stress prolongé. Nous avons d'abord cherché à déterminer si la signalisation UPR s'exprime différemment dans les muscles squelettiques des patients obèses non diabétiques tolérants au glucose (NG) par rapport aux patients obèses intolérants (IG) et si elle est corrélée avec les paramètres métaboliques. Le résultat le plus frappant a été que l'expression de *CHOP* et d'*ATF6*, réduite chez les patients IG, était corrélée avec la glycémie à 120 minutes (G120) ainsi qu'avec l'index de Matsuda. Après chirurgie bariatrique, l'homéostasie du glucose et la sensibilité périphérique à l'insuline est améliorée chez les patients GI et on observe une augmentation de l'expression de *CHOP* et d'*ATF6*.

Nous avons spécifiquement étudié l'UPR chez les patients obèses sans DT2 pour éviter les interférences avec le traitement médical ou la durée d'évolution et la gravité du DT2. Pour éviter tout effet confondant du poids sur les paramètres mesurés, nous avons comparé deux populations obèses présentant une tolérance normale et anormale au glucose plutôt que de faire correspondre nos données avec des individus maigres NG. Par conséquent, le principal critère de différenciation de nos deux populations est le statut de tolérance au glucose évalué par la G120 et l'index de Matsuda. Ce paramètre a également été choisi pour déterminer si des modifications dans l'UPR pouvaient être observés avant l'apparition du diabète.

Les données de la littérature indiquent que les muscles squelettiques des patients obèses et diabétiques expriment davantage les protéines BIP et CHOP, alors que la voie IRE-1 n'est pas activée[285]. Nos résultats montrent également que la protéine BIP est davantage exprimée chez les patients GI et que l'activation d'IRE-1, observée par l'épissage de XBP1, ne contribue probablement pas à la résistance à l'insuline car l'expression de la forme épissée de XBP1 n'est

pas différente entre les sujets NG et GI. Néanmoins, des données contradictoires ont été rapportées chez des femmes obèses enceintes[286]. Nous avons également constaté que les gènes liés à l'UPR, à savoir *BIP*, *ATF6* et, bien que dans une moindre mesure, *CHOP,* sont moins exprimés chez les patients obèses GI que chez les NG. Cela peut être lié à la quantité plus élevée de protéine BIP puisque la capacité de liaison de BIP[287] sur IRE1, PERK et ATF6 peut réduire leur activation, diminuant ainsi l'expression de leurs gènes cibles tels que *BIP*, *ATF6* et *CHOP*. Ainsi, l'augmentation de l'expression de la protéine BIP chez les patients GI peut être soit protectrice pour éviter la suractivation de l'UPR, soit, à l'inverse, contribuer au phénotype d'intolérance au glucose[288]. En outre, ATF6 et CHOP sont négativement corrélées avec G120 et positivement avec l'index de Matsuda. Alors que ATF6 est bénéfique pour l'adaptation des muscles à l'exercice[289,290], sa participation à l'homéostasie du glucose dans les muscles reste mal comprise. Dans le foie, la délétion d'Atf6 favorise l'intolérance au glucose chez les souris soumises à un régime enrichi en gras[291] et l'induction chronique de la translocation et de l'activation d'Atf6 améliore l'homéostasie du glucose chez les souris mâles *db/db*[292].

Les procédures de chirurgie bariatrique représentent des stratégies efficaces pour perdre du poids et améliorer la sensibilité à l'insuline, notamment dans le muscle[293]. Comme attendu, nous avons constaté une profonde amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose, confirmé par la normalisation de l'index de Matsuda et de G120, chez les patients IG comparativement aux patients NG. L'ensemble de ces données suggèrent qu'un taux plus élevé d'ATF6 et de CHOP pourrait contribuer à l'amélioration de l'homéostasie du glucose obtenue après chirurgie bariatrique. De plus, une expression plus élevée de CHOP pourrait également participer à la perte de masse musculaire observée après une chirurgie bariatrique[294–296]. En effet, CHOP est un facteur de transcription favorisant l'apoptose

cellulaire[297] et réprime dans le muscle la transcription de la myoD[298], retardant ainsi la myogénèse.

Les perspectives de ce travail sont multiples. Premièrement, l'étude du microbiote intestinal, afin de valider notre hypothèse d'une diminution de la 7α-déshydroxylation par le microbiote intestinal suite à une anse commune courte, permettrait de confirmer un mécanisme d'action du *gastric bypass*. Ces modifications, si elles étaient confirmées chez l'Homme, pourraient être une cible thérapeutique potentielle. Deuxièmement, des variantes complémentaires de *gastric bypass*, avec AB courte (similaire à OAGB-res) et AC moyenne (deux fois la longueur de l'anse commune courte) ou longue, pourraient être étudiées afin de confirmer l'implication de l'anse commune dans les modifications postprandiales de l'homéostasie glucidique après *gastric bypass* et rechercher une relation entre la longueur de l'anse commune et l'intensité de ces effets. Ceci permettrait d'orienter la pratique clinique concernant le choix des longueurs d'anses. Troisièmement, l'anse biliaire longue étant associée à un sur-risque de dénutrition, en particulier protéique, dans la littérature [171,207], nous prévoyons d'étudier l'impact sur le plan protéique des variations de longueur d'anse. Enfin, la meilleure connaissance des cibles de l'UPR et de leur régulation après chirurgie bariatrique permettrait le développement de molécules thérapeutiques potentielles pour augmenter l'insulinosensibilité ou prévenir l'atrophie musculaire.

Références bibliographiques

1. Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. 2020;15.
2. Tortora GJ, Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2e édition. De Boeck Supérieur; 2016.
3. Bado A, Chayvialle J-A. Peptides digestifs. *EMC - Gastro-entérologie*. 2011;6:1–14.
4. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, et al. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:620–630.
5. Solcia E, Capella C, Buffa R. Endocrine cells of the digestive system. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. 1987:111–130.
6. Tounian A, Laferrere B, Guy-Grand B. La ghréline : seule hormone orexigène connue. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2005;40:270–280.
7. Lewin MJM, Bado A. Gastric leptin. *Microsc Res Tech*. 2001;53:372–376.
8. Seeley R, Stephens T, Tate P. 24. Digestive System. In: Anatomy and Physiology, Sixth Edition. The McGraw-Hill Companies; 2004.
9. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Le tractus gastro intestinal. In: Physiologie humaine et physiopathologie : les fondements de la médecine.
10. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *insulin resistance*. 2000;106:6.
11. Burnol A-F. Physiopathologie de l'insulinorésistance. *//www.em-premium.com/data/traites/gn/10-58130/*. Available from: https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1293012. 2019. Accessed December 23, 2020.
12. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. 1990;322:223–228.
13. Ota T. Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Front Endocrinol*.;5 . Epub ahead of print December 4, 2014. DOI: 10.3389/fendo.2014.00204.
14. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *DMSO*. 2020;Volume 13:3611–3616.
15. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metabolism*. 2017;25:1027–1036.
16. Corpeleijn E, Saris WHM, Blaak EE. Metabolic flexibility in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: effects of lifestyle. *Obesity Reviews*. 2009;10:178–193.
17. Jheng H-F, Tsai P-J, Guo S-M, et al. Mitochondrial Fission Contributes to Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Molecular and Cellular Biology*. 2012;32:309–319.
18. Wei X, Qi Y, Zhang X, et al. Cadmium induces mitophagy through ROS-mediated PINK1/Parkin pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2014;24:504–511.
19. Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, et al. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep*.;8 . Epub ahead of print October 2020. DOI: 10.14814/phy2.14607.
20. Boulinguiez A, Staels B, Duez H, et al. Mitochondria and endoplasmic reticulum: Targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862:901–916.
21. Rappaport AM, Wilson WD. The stuctural and functional unit in the human liver (liver

acinus). *Anat Rec*. 1958;130:673–689.
22. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: Canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology*. 2004;39:1739–1745.
23. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78:177–187.
24. Erlinger S. Sécrétion biliaire. *EMC - Hépatologie*.;13 Available from: https://www.em-consulte.com/article/1213056/secretion-biliaire. Accessed July 4, 2020.
25. Stieger B. The Role of the Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP) and of the Bile Salt Export Pump (BSEP) in Physiology and Pathophysiology of Bile Formation. In: Fromm MF, Kim RB, eds. Drug Transporters. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg:205–259.
26. Martínez-Ansó E, Castillo JE, Díez J, et al. Immunohistochemical detection of chloride/bicarbonate anion exchangers in human liver. *Hepatology*. 1994;19:1400–1406.
27. Ballatori N, Truong AT. Glutathione as a primary osmotic driving force in hepatic bile formation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1992;263:G617–G624.
28. Russell DW. The Enzymes, Regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:137–174.
29. Falany CN, Johnson MR, Barnes S, et al. Glycine and taurine conjugation of bile acids by a single enzyme. Molecular cloning and expression of human liver bile acid CoA:amino acid N-acyltransferase. *J Biol Chem*. 1994;269:19375–19379.
30. Pellicoro A, van den Heuvel FAJ, Geuken M, et al. Human and rat bile acid-CoA:amino acid *N* -acyltransferase are liver-specific peroxisomal enzymes: Implications for intracellular bile salt transport. *Hepatology*. 2007;45:340–348.
31. Alnouti Y. Bile Acid Sulfation: A Pathway of Bile Acid Elimination and Detoxification. *Toxicological Sciences*. 2009;108:225–246.
32. Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem*. 1994;269:17960–17964.
33. Molinaro A, Wahlström A, Marschall H-U. Role of Bile Acids in Metabolic Control. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29:31–41.
34. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res*. 2015;56:1085–1099.
35. Krag E, Phillips SF. Active and Passive Bile Acid Absorption in Man. PERFUSION STUDIES OF THE ILEUM AND JEJUNUM. *J Clin Invest*. 1974;53:1686–1694.
36. Dietschy JM. Mechanisms for the intestinal absorption of bile acids. *J Lipid Res*. 1968;9:297–309.
37. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. 2014;86:62–68.
38. Tomé D. Protéines alimentaires. In: Traité de nutrition clinique de l'adulte:121–30.
39. Dainese-Plichon R, Hébuterne X. Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle. *EMC - Gastro-entérologie*. 2012;7:1–14.
40. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020;42.
41. Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. 2000;8.

42. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016;30:145–159.
43. Betters JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. *FEBS Letters*. 2010;584:2740–2747.
44. Le Gall M, Thenet S, Aguanno D, et al. Intestinal plasticity in response to nutrition and gastrointestinal surgery. *Nutrition Reviews*. 2019;77:129–143.
45. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016;30:173–185.
46. Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, et al. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes & Metabolism*. 2007;33:13–24.
47. Beghdadi N, Soprani A, Kraemer A, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Reversal for Severe Malnutrition and Cirrhosis. *OBES SURG*. 2019;29:1442–1444.
48. Tappenden KA. Intestinal Adaptation Following Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:23S-31S.
49. Joly F, Mayeur C, Messing B, et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009;297:G116–G123.
50. McDuffie LA, Bucher BT, Erwin CR, et al. Intestinal adaptation after small bowel resection in human infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46:1045–1051.
51. Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, et al. Distribution of the H+/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75:922–930.
52. Hines OJ, Bilchik AJ, Zinner MJ, et al. Adaptation of the Na+/glucose cotransporter following intestinal resection. *J Surg Res*. 1994;57:22–27.
53. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Functional adaptation after extensive small bowel resection in humans. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1994;6:197–202.
54. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, et al. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the “colonic brake” to gastric emptying. *Gut*. 1996;39:267–272.
55. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. 7.
56. Levine GM, Deren JJ, Steiger E, et al. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology*. 1974;67:975–982.
57. Kesseli S, Sudan D. Small Bowel Transplantation. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99:103–116.
58. Read NW. Role of gastrointestinal factors in hunger and satiety in man. *Proc Nutr Soc*. 1992;51:7–11.
59. Sepple CP, Read NW. Gastrointestinal correlates of the development of hunger in man. *Appetite*. 1989;13:183–191.
60. Welch I, Saunders K, Read NW. Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology*. 1985;89:1293–1297.
61. Welch IM, Sepple CP, Read NW. Comparisons of the effects on satiety and eating behaviour of infusion of lipid into the different regions of the small intestine. *Gut*. 1988;29:306–311.
62. Weisbrodt NW. Motility of the small intestine. In: Physiology of the gastrointestinal

tract. Raven Press; 1986.
63. Hellström PM. Satiety signals and obesity: *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013;29:222–227.
64. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1997;273:E981–E988.
65. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, et al. The Ileum and Carbohydrate-Mediated Feedback Regulation of Postprandial Pancreaticobiliary Secretion in Normal Humans: *Pancreas*. 1991;6:495–505.
66. Holgate AM, Read NW. Effect of Ileal Infusion of Intralipid on Gastrointestinal Transit, Ileal Flow Rate, and Carbohydrate Absorption in Humans After Ingestion of a Liquid Meal. *Gastroenterology*. 1985;88:1005–1011.
67. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*. 2001;50:1714–1719.
68. Poher A-L, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018;100:236–242.
69. Blevins JE, Stanley BG, Reidelberger RD. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. *Brain Research*. 2000;860:1–10.
70. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Phil Trans R Soc B*. 2006;361:1187–1209.
71. Koda S, Date Y, Murakami N, et al. The Role of the Vagal Nerve in Peripheral PYY 3–36 -Induced Feeding Reduction in Rats. *Endocrinology*. 2005;146:2369–2375.
72. Witte A-B, Grybäck P, Holst JJ, et al. Differential effect of PYY1-36 and PYY3-36 on gastric emptying in man. *Regulatory Peptides*. 2009;158:57–62.
73. Gros L, Thorens B, Bataille D, et al. Oxyntomodulin, and Glucagon Interact with a Common Receptor in a Somatostatin-Secreting Cell Line. 8.
74. Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, et al. Oxyntomodulin from distal gut: Role in regulation of gastric and pancreatic functions. *Digest Dis Sci*. 1989;34:1411–1419.
75. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:4696–4701.
76. Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2018;61:284–294.
77. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007;87:1409–1439.
78. Daniel EE, Anvari M, Fox-Threlkeld JET, et al. Local, exendin-(9—39)-insensitive, site of action of GLP-1 in canine ileum. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283:G595–G602.
79. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*. 1999;140:1687–1694.
80. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130.
81. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, et al. GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 7-36: A PHYSIOLOGICAL INCRETIN IN MAN. *The Lancet*. 1987;330:1300–1304.
82. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84:3434–3438.

83. Wang X, Zhou J, Doyle ME, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Causes Pancreatic Duodenal Homeobox-1 Protein Translocation from the Cytoplasm to the Nucleus of Pancreatic β-Cells by a Cyclic Adenosine Monophosphate/Protein Kinase A-Dependent Mechanism. *Endocrinology*. 2001;142:1820–1827.
84. Holz GG. Epac: A New cAMP-Binding Protein in Support of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor–Mediated Signal Transduction in the Pancreatic β-Cell. 2010;20.
85. Tsuboi T, Xavier GDS, Holz GG, et al. Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca2+ and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 β-cells. 2003;13.
86. Hare KJ, Vilsboll T, Asmar M, et al. The Glucagonostatic and Insulinotropic Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Contribute Equally to Its Glucose-Lowering Action. *Diabetes*. 2010;59:1765–1770.
87. Jhala US. cAMP promotes pancreatic -cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes & Development*. 2003;17:1575–1580.
88. Park S, Dong X, Fisher TL, et al. Exendin-4 Uses Irs2 Signaling to Mediate Pancreatic β Cell Growth and Function. *J Biol Chem*. 2006;281:1159–1168.
89. Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Signaling Modulates β Cell Apoptosis. *J Biol Chem*. 2003;278:471–478.
90. Lin HC, Zhao X-T, Wang L. Intestinal Transit Is More Potently Inhibited by Fat in the Distal (Ileal Brake) than in the Proximal (Jejunal Brake) Gut. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997;42:7.
91. Maljaars PWJ, Peters HPF, Mela DJ, et al. Ileal brake: A sensible food target for appetite control. A review. *Physiology & Behavior*. 2008;95:271–281.
92. Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*. 1993;133:233–240.
93. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014;124:4223–4226.
94. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124:4473–4488.
95. Drucker DJ, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem*. 1988;263:13475–13478.
96. Plamboeck A, Veedfald S, Deacon CF, et al. The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pyloroplasty. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;304:G1117–G1127.
97. bucinskaite v., tolessa t., pedersen j., et al. Receptor-mediated activation of gastric vagal afferents by glucagon-like peptide-1 in the rat. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21:978-e78.
98. Fortin SM, Lipsky RK, Lhamo R, et al. GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats. *Sci Transl Med*. 2020;12:eaay8071.
99. He Z, Gao Y, Lieu L, et al. Direct and indirect effects of liraglutide on hypothalamic POMC and NPY/AgRP neurons – Implications for energy balance and glucose control. *Molecular Metabolism*. 2019;28:120–134.
100. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1996;271:R848–R856.
101. During MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in

learning and neuroprotection. *Nat Med*. 2003;9:1173–1179.
102. Perry T, Lahiri DK, Chen D, et al. A Novel Neurotrophic Property of Glucagon-Like Peptide 1: A Promoter of Nerve Growth Factor-Mediated Differentiation in PC12 Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:958–966.
103. Fang Y, Jiang D, Wang Y, et al. Neuroprotection of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of oxidative stress, EAAT2, and apoptosis. *Drug Dev Res*. 2018;79:249–259.
104. Dossat AM, Diaz R, Gallo L, et al. Nucleus accumbens GLP-1 receptors influence meal size and palatability. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304:E1314–E1320.
105. ten Kulve JS, Veltman DJ, van Bloemendaal L, et al. Endogenous GLP-1 mediates postprandial reductions in activation in central reward and satiety areas in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:2688–2698.
106. Chai W, Dong Z, Wang N, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Recruits Microvasculature and Increases Glucose Use in Muscle via a Nitric Oxide–Dependent Mechanism. *Diabetes*. 2012;61:888–896.
107. Li Z, Zhu Y, Li C, et al. Liraglutide ameliorates palmitate-induced insulin resistance through inhibiting the IRS-1 serine phosphorylation in mouse skeletal muscle cells. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:1097–1102.
108. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Myocardial Contractility and Glucose Uptake in Normal and Postischemic Isolated Rat Hearts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:1106–1113.
109. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and Vasodilatory Actions of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Are Mediated Through Both Glucagon-Like Peptide 1 Receptor–Dependent and –Independent Pathways. *Circulation*. 2008;117:2340–2350.
110. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R Agonist Liraglutide Activates Cytoprotective Pathways and Improves Outcomes After Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Diabetes*. 2009;58:975–983.
111. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction After Successful Reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962–965.
112. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest*. 2002;110:43–52.
113. Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, et al. Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Dia Care*. 2017;40:117–124.
114. Katsurada K, Nandi SS, Zheng H, et al. GLP-1 mediated diuresis and natriuresis are blunted in heart failure and restored by selective afferent renal denervation. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:57.
115. Asmar A, Cramon PK, Simonsen L, et al. Extracellular Fluid Volume Expansion Uncovers a Natriuretic Action of GLP-1: A Functional GLP-1–Renal Axis in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104:2509–2519.
116. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:2909–2917.
117. Villanueva-Pe ML. Effect of GLP-1 on Lipid Metabolism in Human Adipocytes. 5.
118. Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, et al. Oral Glutamine Increases Circulating GLP-1,

Glucagon and Insulin Levels in Lean, Obese and Type 2 Diabetic Subjects. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:106–113.
119. Leech CA, Habener JF. Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor and Calcium-Sensing Receptor Signaling by l-Histidine. *Endocrinology*. 2003;144:4851–4858.
120. Oya M, Kitaguchi T, Pais R, et al. The G Protein-coupled Receptor Family C Group 6 Subtype A (GPRC6A) Receptor Is Involved in Amino Acid-induced Glucagon-like Peptide-1 Secretion from GLUTag Cells. *J Biol Chem*. 2013;288:4513–4521.
121. Gorboulev V, Schurmann A, Vallon V, et al. Na+-D-glucose Cotransporter SGLT1 is Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion. *Diabetes*. 2012;61:187–196.
122. Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 Is Expressed in Enteroendocrine Cells and Mediates Free Fatty Acid Stimulation of Incretin Secretion. *Diabetes*. 2008;57:2280–2287.
123. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. *J Biol Chem*. 2003;278:11312–11319.
124. Ekberg JH, Hauge M, Kristensen LV, et al. GPR119, a Major Enteroendocrine Sensor of Dietary Triglyceride Metabolites Coacting in Synergy With FFA1 (GPR40). *Endocrinology*. 2016;157:4561–4569.
125. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, et al. Bile acid receptors and gastrointestinal functions. *Liver Research*. 2019;3:31–39.
126. Trabelsi M-S, Daoudi M, Prawitt J, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun*. 2015;6:7629.
127. Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, et al. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:92.
128. Adam TCM, Westerterp-Plantenga MS. Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *Br J Nutr*. 2005;93:845–851.
129. Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Sodowski M, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 1:13–35.
130. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun*. 2013;4:2685.
131. Li P, Tiwari HK, Lin W-Y, et al. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *Int J Obes*. 2014;38:724–729.
132. Baker MT. The History and Evolution of Bariatric Surgical Procedures. *Surgical Clinics of North America*. 2011;91:1181–1201.
133. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An Experimental Evaluation of the Nutritional Importance of Proximal and Distal Small Intestine. *Ann Surg*. 1954;140:439–447.
134. Payne JH, Dewind LT, Commons RR. METABOLIC OBSERVATIONS IN PATIENTS WITH JEJUNOCOLIC SHUNTS. *Am J Surg*. 1963;106:273–289.
135. DeWind LT, Payne JH. Intestinal bypass surgery for morbid obesity. Long-term results. *JAMA*. 1976;236:2298–2301.
136. Enquête Obépi-Roche.
137. Halimi S. Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019;13:677–686.
138. Haute Autorité de Santé. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Synthèse des recommandations de bonne pratique.
139. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who Would Have Thought It? An

Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus: *Annals of Surgery*. 1995;222:339–352.
140. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379–388.
141. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: Recommendations for the Evaluation and Use of Gastrointestinal Surgery to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Surgery*. 2010;251:399–405.
142. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. 2016;39:17.
143. Cui J-F, Chen T, Shi L, et al. Gastric bypass surgery in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year follow-up of 58 cases in Chinese. 6.
144. Mason EE, Ito C. Gastric Bypass in Obesity. *Surgical Clinics of North America*. 1967;47:1345–1351.
145. Alder RL, Terry BE. Measurement and standardization of the gastric pouch in gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144:762–3.
146. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977;186:500–509.
147. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J*. 1983;76:1217–1221.
148. Brolin RE, Gorman JH. Long-limb Gastric Bypass in the Superobese A Prospective Randomized Study. 9.
149. Rutledge R. The Mini-Gastric Bypass: Experience with the First 1,274 Cases. *obes surg*. 2001;11:276–280.
150. Robert M, Espalieu P, Pelascini E, et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;393:1299–1309.
151. Hawkins RB, Mehaffey JH, McMurry TL, et al. Clinical significance of failure to lose weight 10 years after roux-en-y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13:1710–1716.
152. Sarhan M, Choi JJ, Al Sawwaf M, et al. Is Weight Loss Better Sustained with Long-Limb Gastric Bypass in the Super-Obese? *OBES SURG*. 2011;21:1337–1343.
153. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, et al. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*. 1979;66:618–620.
154. Scopinaro N, Traverso E, Simonelli A. Biliopancreatic Diversion. 1998;22:11.
155. Marceau null, Biron null, Bourque null, et al. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg*. 1993;3:29–35.
156. Hess S, Hess W. Diversion with a Duodenal. 16.
157. Marceau P, Biron S, Marceau S, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *OBES SURG*. 2015;25:1584–1593.
158. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25:1822–1832.
159. Sánchez-Pernaute A, Rubio Herrera MA, Pérez-Aguirre E, et al. Proximal Duodenal–Ileal End-to-Side Bypass with Sleeve Gastrectomy: Proposed Technique. *OBES SURG*. 2007;17:1614–1618.
160. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Pérez Aguirre E, et al. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy: metabolic improvement and weight loss in first

100 patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013;9:731–735.
161. Brolin R. Malabsorptive Gastric Bypass in Patients With Superobesity. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2002;6:195–205.
162. Feng JJ, Gagner M, Pomp A, et al. Effect of standard vs extended Roux limb length on weight loss outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surgical Endoscopy*. 2003;17:1055–1060.
163. Dogan K, Homan J, Aarts EO, et al. A short or a long Roux limb in gastric bypass surgery: does it matter? *Surg Endosc*. 2017;31:1882–1890.
164. Nelson WK, Fatima J, Houghton SG, et al. The malabsorptive very, very long limb Roux-en-Y gastric bypass for super obesity: Results in 257 patients. *Surgery*. 2006;140:517–523.
165. Mahawar KK, Kumar P, Parmar C, et al. Small Bowel Limb Lengths and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *OBES SURG*. 2016;26:660–671.
166. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, et al. Anatomical study of the length of the human intestine. 5.
167. Underhill BML. Intestinal Length in Man. *BMJ*. 1955;2:1243–1246.
168. Schiavon CA, Santos RN, Santucci EV, et al. Does the RYGB common limb length influence hypertension remission and cardiometabolic risk factors? Data from the GATEWAY trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15:211–217.
169. Hess DS. Limb Measurements in Duodenal Switch. *Obes Surg*. 2003;13:966–966.
170. Gleysteen JJ. Five-year outcome with gastric bypass: Roux limb length makes a difference. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2009;5:242–247.
171. Chen J-C, Shen C-Y, Lee W-J, et al. Protein deficiency after gastric bypass: The role of common limb length in revision surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15:441–446.
172. Thurnheer M, Bisang P, Ernst B, et al. A Novel Distal Very Long Roux-en Y Gastric Bypass (DVLRYGB) as a Primary Bariatric Procedure—Complication Rates, Weight Loss, and Nutritional/Metabolic Changes in the First 355 Patients. *OBES SURG*. 2012;22:1427–1436.
173. Abellan I, Luján J, Frutos MD, et al. The influence of the percentage of the common limb in weight loss and nutritional alterations after laparoscopic gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014;10:829–833.
174. Savassi-Rocha AL, Diniz MTC, Savassi-Rocha PR, et al. Influence of Jejunoileal and Common Limb Length on Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *OBES SURG*. 2008;18:1364–1368.
175. Kaska Ł, Kobiela J, Proczko M, et al. Does the length of the biliary limb influence medium-term laboratory remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients? *wiitm*. 2014;1:31–39.
176. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, et al. Gastric Bypass with Long Alimentary Limb or Long Pancreato-Biliary Limb—Long-Term Results on Weight Loss, Resolution of Co-morbidities and Metabolic Parameters. *OBES SURG*. 2014;24:1595–1602.
177. Navez B, Thomopoulos T, Stefanescu I, et al. Common Limb Length Does Not Influence Weight Loss After Standard Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *OBES SURG*. 2016;26:1705–1709.
178. Käkelä P, Männistö V, Vaittinen M, et al. Small Intestinal Length Associates with Serum Triglycerides Before and After LRYGB. *OBES SURG*. 2018;28:3969–3975.
179. Shah K, Nergård BJ, Fagerland MW, et al. Distal gastric bypass: 2-m biliopancreatic limb construction with varying lengths of common channel. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:1520–1526.

180. Shah K, Nergård BJ, Fagerland MW, et al. Limb Length in Gastric Bypass in Super-Obese Patients—Importance of Length of Total Alimentary Small Bowel Tract. *OBES SURG*. 2019;29:2012–2021.
181. Ahmed B, King WC, Gourash W, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass: Addressing the myth of limb length. *Surgery*. 2019;166:445–455.
182. Gupta RVN, Chamany T, Makam R. Does length of common limb influence remission of diabetes? Short-term results. *J Minim Access Surg*. 2016;12:54–57.
183. Borbély Y, Plebani A, Kröll D, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016;12:790–794.
184. Ruiz-Tovar J, Carbajo MA, Jimenez JM, et al. Are There Ideal Small Bowel Limb Lengths for One-Anastomosis Gastric Bypass (OAGB) to Obtain Optimal Weight Loss and Remission of Comorbidities with Minimal Nutritional Deficiencies? *World J Surg*. 2020;44:855–862.
185. Soong T-C, Almalki OM, Lee W-J, et al. Measuring the small bowel length may decrease the incidence of malnutrition after laparoscopic one-anastomosis gastric bypass with tailored bypass limb. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15:1712–1718.
186. van der Burgh Y, Boerboom A, de Boer H, et al. Weight loss and malnutrition after conversion of the primary Roux-en-Y gastric bypass to distal gastric bypass in patients with morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16:381–388.
187. Komaei I, Sarra F, Lazzara C, et al. One Anastomosis Gastric Bypass–Mini Gastric Bypass with Tailored Biliopancreatic Limb Length Formula Relative to Small Bowel Length: Preliminary Results. *OBES SURG*. 2019;29:3062–3070.
188. Musella M, Susa A, Manno E, et al. Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up. *OBES SURG*. 2017;27:2956–2967.
189. Kermansaravi M, Pishgahroudsari M, Kabir A, et al. Weight loss after one-anastomosis/mini-gastric bypass – The impact of biliopancreatic limb: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci*.;25 . Epub ahead of print January 20, 2020. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_117_19.
190. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, et al. Maintenance of weight loss in patients with body mass index >60 kg/m2: importance of length of small bowel bypassed. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2008;4:404–406.
191. Miyachi T, Nagao M, Shibata C, et al. Biliopancreatic limb plays an important role in metabolic improvement after duodenal–jejunal bypass in a rat model of diabetes. *Surgery*. 2016;159:1360–1371.
192. Ise I, Tanaka N, Imoto H, et al. Changes in Enterohepatic Circulation after Duodenal–Jejunal Bypass and Reabsorption of Bile Acids in the Bilio-Pancreatic Limb. *OBES SURG*. 2019;29:1901–1910.
193. Ruiz-Tovar J, Vorwald P, Gonzalez-Ramirez G, et al. Impact of Biliopancreatic Limb Length (70 cm vs 120 cm), with Constant 150 cm Alimentary Limb, on Long-Term Weight Loss, Remission of Comorbidities and Supplementation Needs After Roux-En-Y Gastric Bypass: a Prospective Randomized Clinical Trial. *OBES SURG*. 2019;29:2367–2372.
194. Zhang S-Y, Sun X-J, Zheng J-B, et al. Preserve Common Limb in Duodenal–Jejunal Bypass Surgery Benefits Rats with Type 2-Like Diabetes. *OBES SURG*. 2014;24:405–411.
195. Gan J, Wang Y, Zhou X. Whether a Short or Long Alimentary Limb Influences Weight Loss in Gastric Bypass: a Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES SURG*. 2018;28:3701–3710.
196. MacLean L. Long- or short-limb gastric bypass? *Journal of Gastrointestinal Surgery*.

2001;5:525–530.
197. Cavin J-B, Couvelard A, Lebtahi R, et al. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. 2016;150:454-464.e9.
198. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, et al. Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism and Glycemic Control in Rats After Gastric Bypass. *Science*. 2013;341:406–410.
199. Wolff BS, Meirelles K, Meng Q, et al. Roux-en-Y gastric bypass alters small intestine glutamine transport in the obese Zucker rat. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009;297:G594–G601.
200. Baud G, Daoudi M, Hubert T, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell Metabolism*. 2016;23:547–553.
201. Goncalves D, Barataud A, De Vadder F, et al. Bile Routing Modification Reproduces Key Features of Gastric Bypass in Rat: *Annals of Surgery*. 2015;262:1006–1015.
202. Melissas J, ErenTaskin H, Peirasmakis D, et al. A Simple Food-Diverting Operation for Type 2 Diabetes Treatment. Preliminary Results in Humans with BMI 28–32 kg/m2. *OBES SURG*. 2017;27:22–29.
203. Han H, Wang L, Du H, et al. Expedited Biliopancreatic Juice Flow to the Distal Gut Benefits the Diabetes Control After Duodenal-Jejunal Bypass. *OBES SURG*. 2015;25:1802–1809.
204. Risstad H, Svanevik M, Kristinsson JA, et al. Standard vs Distal Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With Body Mass Index 50 to 60: A Double-blind, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2016;151:1146.
205. Khalaj A, Kalantar Motamedi MA, Mousapour P, et al. Protein-Calorie Malnutrition Requiring Revisional Surgery after One-Anastomosis-Mini-Gastric Bypass (OAGB-MGB): Case Series from the Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *OBES SURG*. 2019;29:1714–1720.
206. Caruana JA, Monte SV, Jacobs DM, et al. Distal small bowel bypass for weight regain after gastric bypass: safety and efficacy threshold occurs at <70% bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1248–1255.
207. Motamedi MAK, Barzin M, Ebrahimi M, et al. Severe fatal protein malnutrition and liver failure in a morbidly obese patient after mini-gastric bypass surgery: Case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017;33:71–74.
208. O'Keefe SJD, Rakitt T, Ou J, et al. Pancreatic and Intestinal Function Post Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity: *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017;8:e112.
209. Horsley B, Cottam D, Cottam A, et al. Bowel Reconstruction to Treat Chronic Diarrhea and Hypoproteinemia Following Single Anastomosis Duodenal-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy: a Single-Site Experience. *OBES SURG*. 2019;29:2387–2391.
210. Odstrcil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, et al. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92:704–713.
211. Ueno T, Tanaka N, Imoto H, et al. Mechanism of Bile Acid Reabsorption in the Biliopancreatic Limb After Duodenal-Jejunal Bypass in Rats. *OBES SURG*. 2020;30:2528–2537.
212. Mumphrey MB, Patterson LM, Zheng H, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats: RYGB increases enteroendocrine cell numbers. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25:e70–e79.
213. Martínez Moreno JM, Reyes-Ortiz A, Lage Sánchez JM, et al. Timeline of Intestinal Adaptation After Malabsortive Surgery: Effect of Luminal Nutrients, Biliopancreatic Secretion,

and Glutamine Supplementation. *OBES SURG*. 2017;27:3133–3141.
214. Kashihara H, Shimada M, Kurita N, et al. Duodenal-Jejunal Bypass Improves Insulin Resistance by Enhanced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion Through Increase of Bile Acids. *Hepatogastroenterology*. 2014;61:1049–1054.
215. Jirapinyo P, Jin DX, Qazi T, et al. A Meta-Analysis of GLP-1 After Roux-En-Y Gastric Bypass: Impact of Surgical Technique and Measurement Strategy. *OBES SURG*. 2018;28:615–626.
216. Patrício BG. Gut hormone release after gastric bypass depends on the length of the biliopancreatic limb. 10.
217. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;288:E447–E453.
218. Mika A. Evidence That the Length of Bile Loop Determines Serum Bile Acid Concentration and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *OBES SURG*.;10.
219. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219–234.
220. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020;383:1535–1543.
221. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
222. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641–651.
223. Laferrère B, Pattou F. Weight-Independent Mechanisms of Glucose Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Front Endocrinol*. 2018;9:530.
224. Owen JG, Yazdi F, Reisin E. Bariatric Surgery and Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2018;31:11–17.
225. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137:1132–1142.
226. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 5-Year Controlled Longitudinal Study. *Annals of Surgery*. 2014;260:893–899.
227. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;S0016508520347582.
228. Halverson JD, Kramer J, Cave A, et al. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery*. 1982;92:235–240.
229. Immonen H, Hannukainen JC, Iozzo P, et al. Effect of bariatric surgery on liver glucose metabolism in morbidly obese diabetic and non-diabetic patients. *Journal of Hepatology*. 2014;60:377–383.
230. Labrecque J, Laforest S, Michaud A, et al. Impact of Bariatric Surgery on White Adipose Tissue Inflammation. *Canadian Journal of Diabetes*. 2017;41:407–417.
231. Kim M-H, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *IJMS*. 2017;18:1051.

232. Palha AM, Pereira SS, Costa MM, et al. Differential GIP/GLP-1 intestinal cell distribution in diabetics' yields distinctive rearrangements depending on Roux-en-Y biliopancreatic limb length. *J Cell Biochem*. 2018;119:7506–7514.
233. Ansar H, Zamaninour N, Pazouki A, et al. Weight Loss After One Anastomosis Gastric Bypass-Mini Gastric Bypass (OAGB-MGB): Patient-Related Perioperative Predictive Factors. *OBES SURG*. 2020;30:1316–1323.
234. Haute Autorité de santé. Traitement chirurgical de l'obésité sévère et massive par court-circuit (bypass) gastrojéjunal avec anse en oméga. 2019;71.
235. Jarak I, Pereira SS, Carvalho RA, et al. Gastric Bypass with Different Biliopancreatic Limb Lengths Results in Similar Post-absorptive Metabolomics Profiles. *OBES SURG*. 2020;30:1068–1078.
236. Yang P-J, Yang W-S, Nien H-C, et al. Duodenojejunal Bypass Leads to Altered Gut Microbiota and Strengthened Epithelial Barriers in Rats. *OBES SURG*. 2016;26:1576–1583.
237. Keleidari B, Mahmoudieh M, Shahabi S, et al. Reversing One-Anastomosis Gastric Bypass Surgery due to Severe and Refractory Hypoalbuminemia. *World J Surg*. 2020;44:1200–1208.
238. Mahawar K, Sharples AJ, Graham Y. A systematic review of the effect of gastric pouch and/or gastrojejunostomy (stoma) size on weight loss outcomes with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2020;34:1048–1060.
239. Villar HV, Wangenteen SL, Burks TF, et al. Mechanisms of satiety and gastric emptying after gastric partitioning and bypass. *Surgery*. 1981;90:229–236.
240. Wang G-J, Tomasi D, Backus W, et al. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *NeuroImage*. 2008;39:1824–1831.
241. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA, et al. GLP-1 and GLP-2 Levels are Correlated with Satiety Regulation After Roux-en-Y Gastric Bypass: Results of an Exploratory Prospective Study. *OBES SURG*. 2017;27:703–708.
242. Weiss EP, Albert SG, Reeds DN, et al. Effects of matched weight loss from calorie restriction, exercise, or both on cardiovascular disease risk factors: a randomized intervention trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104:576–586.
243. Pop LM, Mari A, Zhao T-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass compared with equivalent diet restriction: Mechanistic insights into diabetes remission. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1710–1721.
244. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The Importance of Caloric Restriction in the Early Improvements in Insulin Sensitivity After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care*. 2010;33:1438–1442.
245. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2017;8:14063.
246. Svane MS, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes*. 2016;40:1699–1706.
247. Berggren J, Lindqvist A, Hedenbro J, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus calorie restriction: support for surgery per se as the direct contributor to altered responses of insulin and incretins to a mixed meal. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13:234–242.
248. Ashley Blackshaw L, Grundy D, Scratcherd T. Involvement of gastrointestinal mechano- and intestinal chemoreceptors in vagal reflexes: an electrophysiological study. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1987;18:225–234.
249. Breen DM, Rasmussen BA, Kokorovic A, et al. Jejunal nutrient sensing is required for

duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nat Med*. 2012;18:950–955.
250. Gero D, Steinert RE, Hosa H, et al. Appetite, Glycemia, and Entero-Insular Hormone Responses Differ Between Oral, Gastric-Remnant, and Duodenal Administration of a Mixed-Meal Test After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Dia Care*. 2018;41:1295–1298.
251. Larsen MO, Rolin B. Use of the Gottingen Minipig as a Model of Diabetes, with Special Focus on Type 1 Diabetes Research. *ILAR Journal*. 2004;45:303–313.
252. Bollen P, Ellegaard L. The Göttingen Minipig in Pharmacology and Toxicology. *Pharmacology & Toxicology*. 1997;80:3–4.
253. Miller ER. The Pig as a Model for Human Nutrition. 22.
254. Birck MM, Vegge A, Støckel M, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in super obese Göttingen minipigs. 11.
255. Verhaeghe R, Zerrweck C, Hubert T, et al. Gastric Bypass Increases Postprandial Insulin and GLP-1 in Nonobese Minipigs. *Eur Surg Res*. 2014;52:41–49.
256. Stevens CE, Hume ID. Contributions of Microbes in Vertebrate Gastrointestinal Tract to Production and Conservation of Nutrients. *Physiological Reviews*. 1998;78:393–427.
257. Biologie 101-FYA. Le foetus de porc.
258. Eissele R, Göke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest*. 1992;22:283–291.
259. Spinelli V, Lalloyer F, Baud G, et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1260–1267.
260. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013;93:137–188.
261. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *New England Journal of Medicine*. 2001;345:790–797.
262. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012;379:2279–2290.
263. Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, et al. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes*. 1982;31:957–963.
264. Salvadó L, Palomer X, Barroso E, et al. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26:438–448.
265. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Markers Are Associated with Obesity in Nondiabetic Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93:4532–4541.
266. Boden G, Duan X, Homko C, et al. Increase in Endoplasmic Reticulum Stress–Related Proteins and Genes in Adipose Tissue of Obese, Insulin-Resistant Individuals. *Diabetes*. 2008;57:2438–2444.
267. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Is Reduced in Tissues of Obese Subjects After Weight Loss. *Diabetes*. 2009;58:693–700.
268. López-Domènech S, Abad-Jiménez Z, Iannantuoni F, et al. Moderate weight loss attenuates chronic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human obesity. *Molecular Metabolism*. 2019;19:24–33.
269. Santoro S. Is the Metabolic Syndrome a Disease of the Foregut? Yes, Excessive Foregut: *Annals of Surgery*. 2008;247:1074–1075.
270. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Corrects Postprandial Hypoglycemia After Gastric Bypass. *Gastroenterology*. 2014;146:669-

680.e2.
271. Franquet E, Watts G, Kolodny GM, et al. PET-CT reveals increased intestinal glucose uptake after gastric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:643–649.
272. Dutia R, Embrey M, O'Brien S, et al. Temporal changes in bile acid levels and 12α-hydroxylation after Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes. *Int J Obes*. 2015;39:806–813.
273. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152:1679-1694.e3.
274. Vincent R, Werling M, Cross G, et al. The Ratio of 12 alpha-hydroxylated : non-12 alpha-hydroxylated bile acids is not altered after Roux-en-Y gastric bypass in humans. 2015.
275. Deo AK, Bandiera SM. Identification of human hepatic cytochrome p450 enzymes involved in the biotransformation of cholic and chenodeoxycholic acid. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:1983–1991.
276. Setchell KD, Dumaswala R, Colombo C, et al. Hepatic bile acid metabolism during early development revealed from the analysis of human fetal gallbladder bile. *J Biol Chem*. 1988;263:16637–16644.
277. Chávez-Talavera O, Wargny M, Pichelin M, et al. Bile acids associate with glucose metabolism, but do not predict conversion from impaired fasting glucose to diabetes. *Metab Clin Exp*. 2020;103:154042.
278. Suhre K, Meisinger C, Döring A, et al. Metabolic footprint of diabetes: a multiplatform metabolomics study in an epidemiological setting. *PLoS ONE*. 2010;5:e13953.
279. Wewalka M, Patti M-E, Barbato C, et al. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1442–1451.
280. Yamada Y, Matsuo H, Watanabe S, et al. Association of a polymorphism of CYP3A4 with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med*. 2007;20:703–707.
281. Dostalek M, Court MH, Yan B, et al. Significantly reduced cytochrome P450 3A4 expression and activity in liver from humans with diabetes mellitus. *Br J Pharmacol*. 2011;163:937–947.
282. Jamwal R, de la Monte SM, Ogasawara K, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Are Associated with Decreased CYP3A4 Protein Expression and Activity in Human Liver. *Mol Pharm*. 2018;15:2621–2632.
283. McGavigan AK, Garibay D, Henseler ZM, et al. TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut*. 2017;66:226–234.
284. Albaugh VL, Banan B, Antoun J, et al. Role of Bile Acids and GLP-1 in Mediating the Metabolic Improvements of Bariatric Surgery. *Gastroenterology*. 2019;156:1041-1051.e4.
285. Koh H-J, Toyoda T, Didesch MM, et al. Tribbles 3 mediates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Nature Communications*. 2013;4:1871.
286. Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016;425:11–25.
287. Pincus D, Chevalier MW, Aragón T, et al. BiP Binding to the ER-Stress Sensor Ire1 Tunes the Homeostatic Behavior of the Unfolded Protein Response. *PLoS Biol*. 2010;8:e1000415.
288. Ijuin T, Hatano N, Hosooka T, et al. Regulation of insulin signaling in skeletal muscle by PIP3 phosphatase, SKIP, and endoplasmic reticulum molecular chaperone glucose-regulated protein 78. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2015;1853:3192–

3201.
289. Wu J, Ruas JL, Estall JL, et al. The Unfolded Protein Response Mediates Adaptation to Exercise in Skeletal Muscle through a PGC-1α/ATF6α Complex. *Cell Metabolism*. 2011;13:160–169.
290. Sasaki T, Kuboyama A, Mita M, et al. The exercise-inducible bile acid receptor Tgr5 improves skeletal muscle function in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293:10322–10332.
291. Sun X, Li W, Deng Y, et al. Hepatic conditional knockout of ATF6 exacerbates liver metabolic damage by repressing autophage through MTOR pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;505:45–50.
292. Zhou T, Cheng Y, Yan W, et al. TSPA as a novel ATF6α translocation inducer efficiently ameliorates insulin sensitivity restoration and glucose homeostasis in db/db mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;499:948–953.
293. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for Improved Insulin Sensitivity after Gastric Bypass Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93:4656–4663.
294. Vaurs C, Diméglio C, Charras L, et al. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes & Metabolism*. 2015;41:416–421.
295. Voican CS, Lebrun A, Maitre S, et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLOS ONE*. 2018;13:e0197248.
296. Pourhassan M, Glüer C-C, Pick P, et al. Impact of weight loss-associated changes in detailed body composition as assessed by whole-body MRI on plasma insulin levels and homeostatis model assessment index. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017;71:212–218.
297. Li Y, Guo Y, Tang J, et al. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2014;46:629–640.
298. Alter J, Bengal E. Stress-Induced C/EBP Homology Protein (CHOP) Represses MyoD Transcription to Delay Myoblast Differentiation. *PLoS ONE*. 2011;6:e29498.

La chirurgie bariatrique s'est largement répandue depuis plus de 20 ans et a transformé la prise en charge de l'obésité et de ses comorbidités métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension, syndrome d'apnée du sommeil, stéatohépatite non alcoolique). Ses effets sont bien supérieurs à ceux du traitement médical. Les mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique sont cependant incomplètement compris. L'existence de nombreuses procédures, aux principes de fonctionnement variés, ne facilite pas leur compréhension. L'étude des mécanismes d'action de la chirurgie bariatrique a fait apparaître le tube digestif comme un acteur clé, impliqué dans la régulation de la prise alimentaire mais également l'homéostasie glucidique. Dans le *gastric bypass*, procédure la plus efficace et l'une des plus réalisées, l'anatomie du tube digestif est profondément remaniée avec la création de deux segments distincts où circulent d'un côté les nutriments, de l'autre côté les sécrétions digestives et un troisième segment où les nutriments et les sécrétions digestives se rencontrent. Par tâtonnement, la procédure a évolué avec le temps en modulant la longueur de l'une ou l'autre de ces anse (toujours aux dépens des autres, l'intestin étant un continuum fini), soulevant de nouvelles questions. De nombreux mécanismes d'action semblent être impliqués après *gastric bypass* (restriction calorique, diversion biliaire, hypermétabolisme de l'anse alimentaire, …). Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur l'absorption intestinale. Dans un modèle porcin de *gastric bypass*, nous avons montré que la longueur de l'anse biliaire est un élément clé de la perte de poids mais ne modifie pas l'absorption du glucose ou sa réponse post prandiale. Celles-ci semblent liées à la longueur de l'anse commune. Après *gastric bypass*, les différentes anses intestinales semblent impliquer dans des effets différents. Comprendre comment chacune de ces anses module les effets du *gastric bypass* permettra une meilleure connaissance de ceux-ci et, à terme, une personnalisation de la procédure en fonction des comorbidités du patient.

Bariatric surgery has been widely used for more than 20 years and has transformed the management of obesity and its metabolic comorbidities (type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, obstructive apnea syndrome, non-alcoholic steatohepatitis). Its effects are far superior to those of medical treatment. However, the mechanisms of action of bariatric surgery are incompletely understood. The existence of numerous procedures, with various operating principles, does not facilitate their understanding. The study of the mechanisms of action of bariatric surgery has revealed the digestive tract as a key player, involved in the regulation of food intake but also carbohydrate homeostasis. In gastric bypass, the most effective and one of the most performed procedures, the anatomy of the digestive tract is profoundly modified with the creation of two distinct segments where nutrients circulate on one side, digestive secretions on the other, and a third segment where nutrients and digestive secretions meet. By trial and error, the procedure has evolved over time by modulating the length of one or the other of these loops (always at the expense of the others, the intestine being a finite continuum), raising new questions. Many mechanisms of action seem to be involved after gastric bypass (caloric restriction, biliary diversion, increased metabolism of the alimentary limb, ...). In this work, we focused on intestinal absorption. In a porcine model of gastric bypass, we showed that the length of the biliary limb is a key element of weight loss but does not modify glucose absorption or its post prandial response. These appear to be related to the length of the common limb. After gastric bypass, the different intestinal segments seem to be involved in different effects. Understanding how each of these limbs modulates the effects of gastric bypass will allow for a better understanding of the effects of gastric bypass and, eventually, a personalization of the procedure according to the patient's co-morbidities.