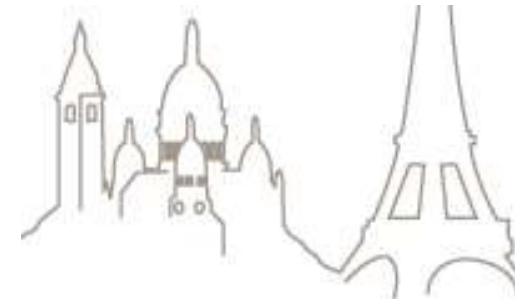


13 ans de recherche sur des modèles précliniques de chirurgie bariatrique **Qu'avons nous appris ?**

Maude Le Gall

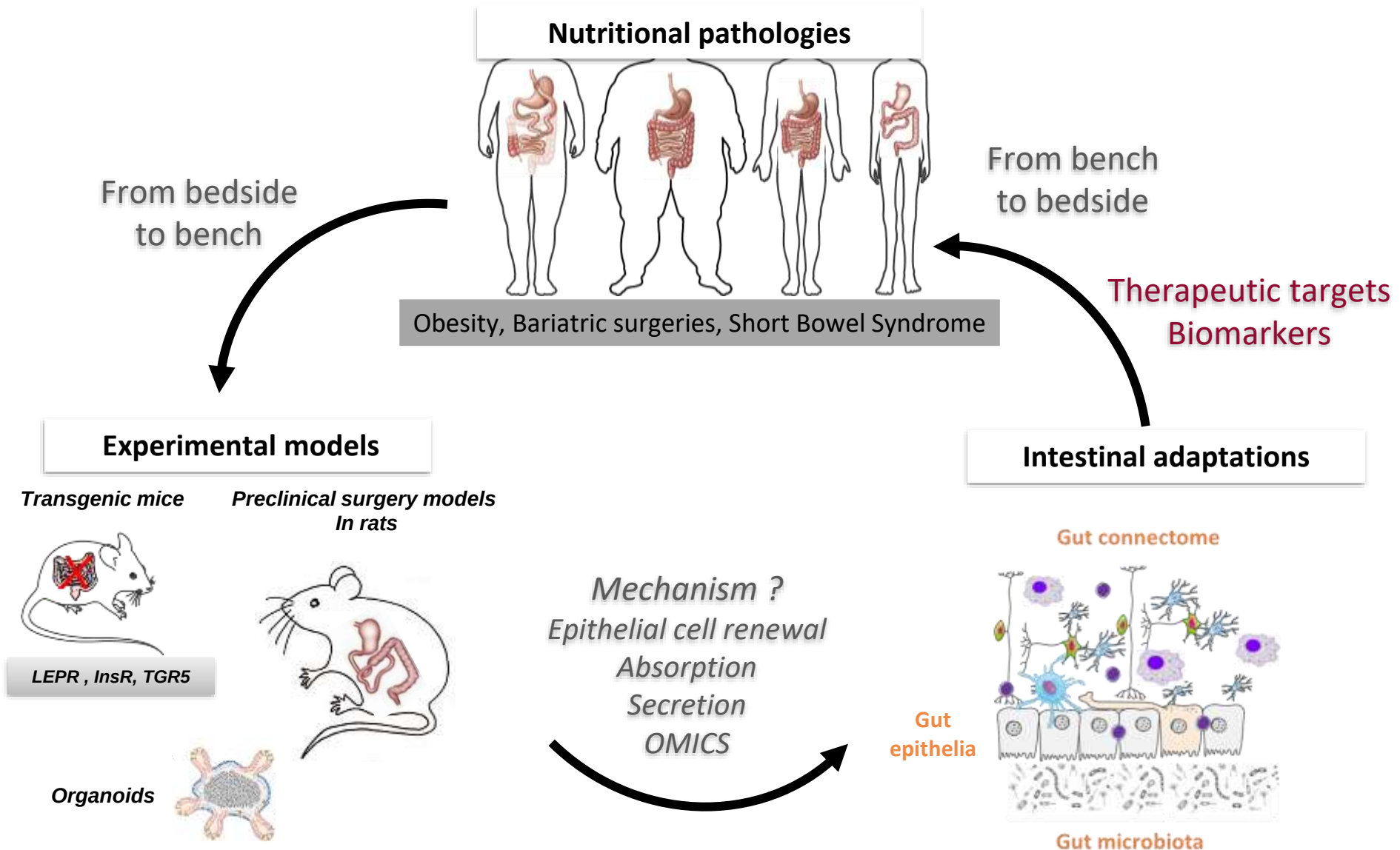
13^{ème}
JOURNÉE TERRITORIALE
de l'Obésité
du CSO d'Île-de-France Nord

UMRS 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Hôpital Bichat, Paris Montmartre



Plasticity of gastro-intestinal mucosa in nutritional pathologies and after surgery

PIMS



Génération de rats obèses



Régime riche en graisses et en sucres (4-6 mois) :

- Hypertriglycéridémie
- Hyperleptinémie
- Hyperinsulinémie
- Haut « HOMA-IR » Index
- Intolérance au glucose
- Résistance à l'insuline
- Légère stéatohépatite



Rat nourri d'un régime "normal" (250g)



Rat nourri d'un régime hypercalorique pendant 6 mois (970g)

→ Profil métabolique obèse et pre-diabétique

→ **Bon candidat pour la chirurgie bariatrique**

Pr JP Marmuse



K. Arapis
PhD



E. Voitellier
M2

Pr S Msika



L. Ribeiro-Parenti
PhD



C. Gronnier
Post-doc

Pr JP Chevallier



M. Bruzzi
M2



M. Siebert
M2

Pr T Poghosyan



C. Baratte
M2 PhD

Pr D Moszkowicz

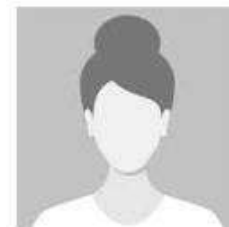


T. Bertrand
M2



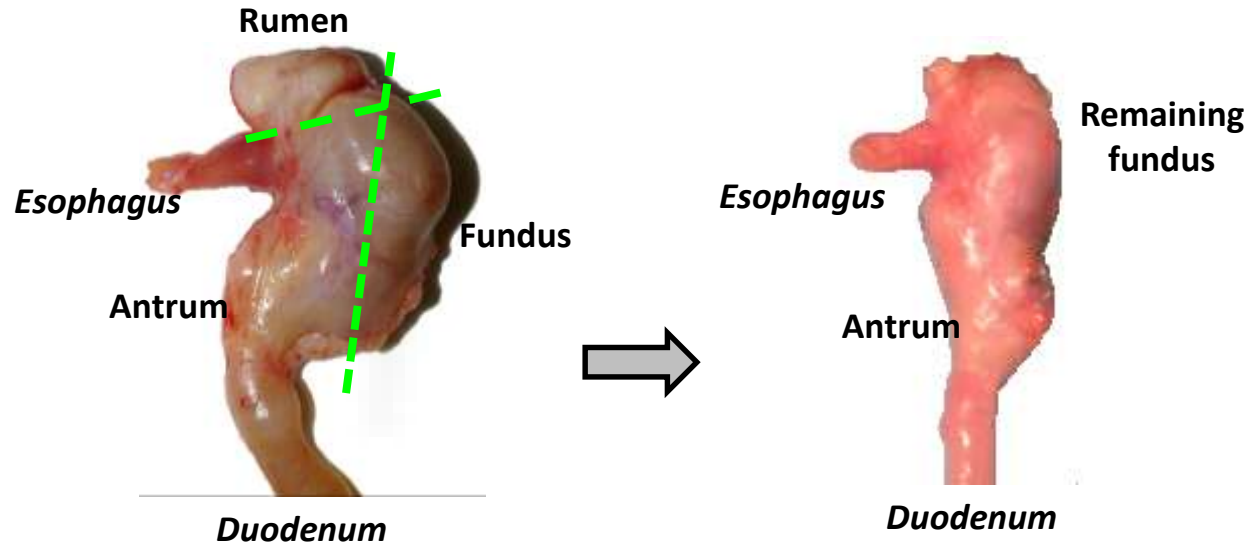
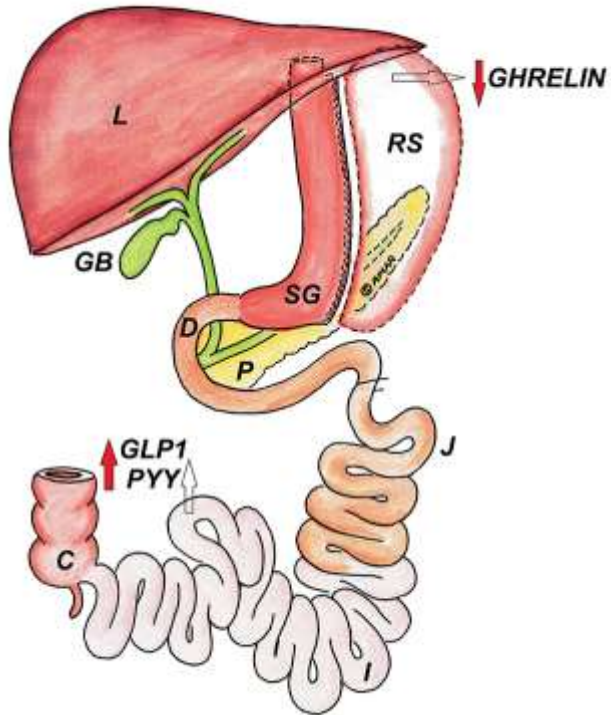
N. Pourtier
M2

Dr L Ribeiro-Parenti



Modèle de chirurgie bariatrique chez le rat

Sleeve gastrectomy



Human



Rat

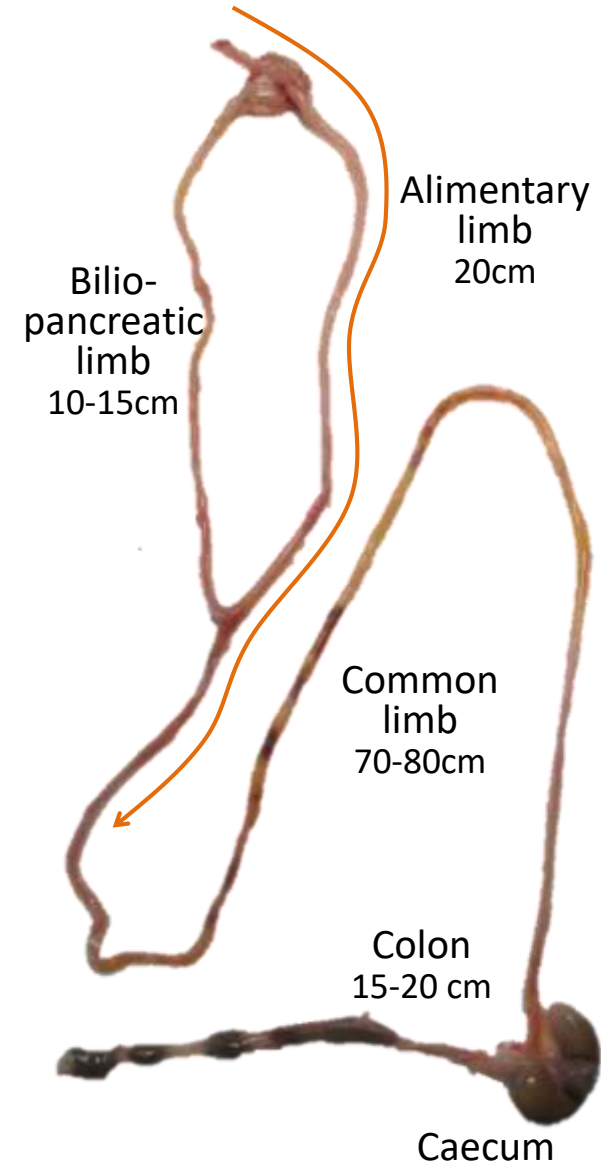
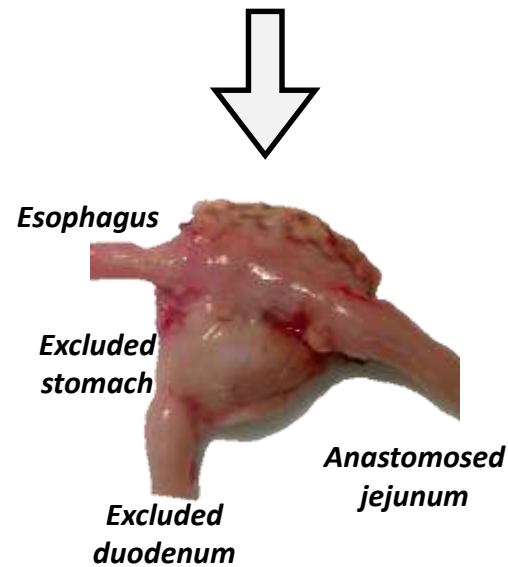
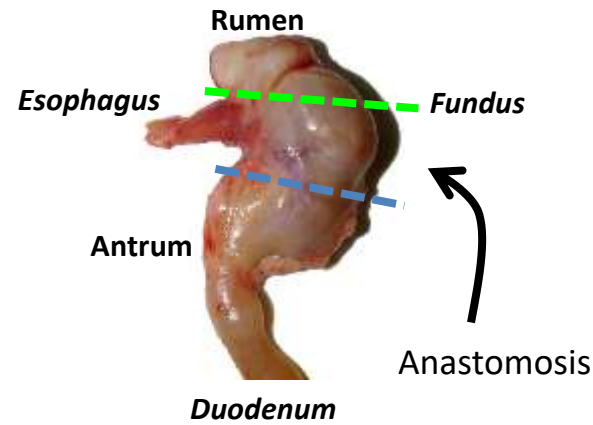
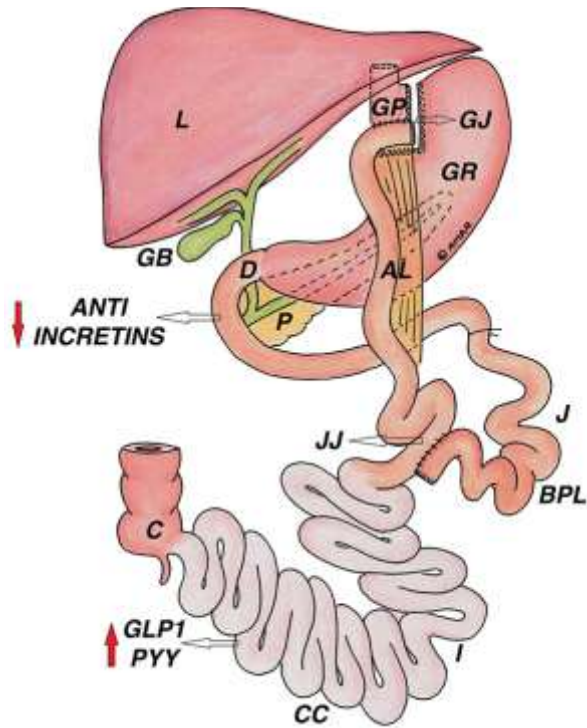


- non glandular (rumen)
- cardia
- fundus
- antrum



Modèle de chirurgie bariatrique chez le rat

Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)

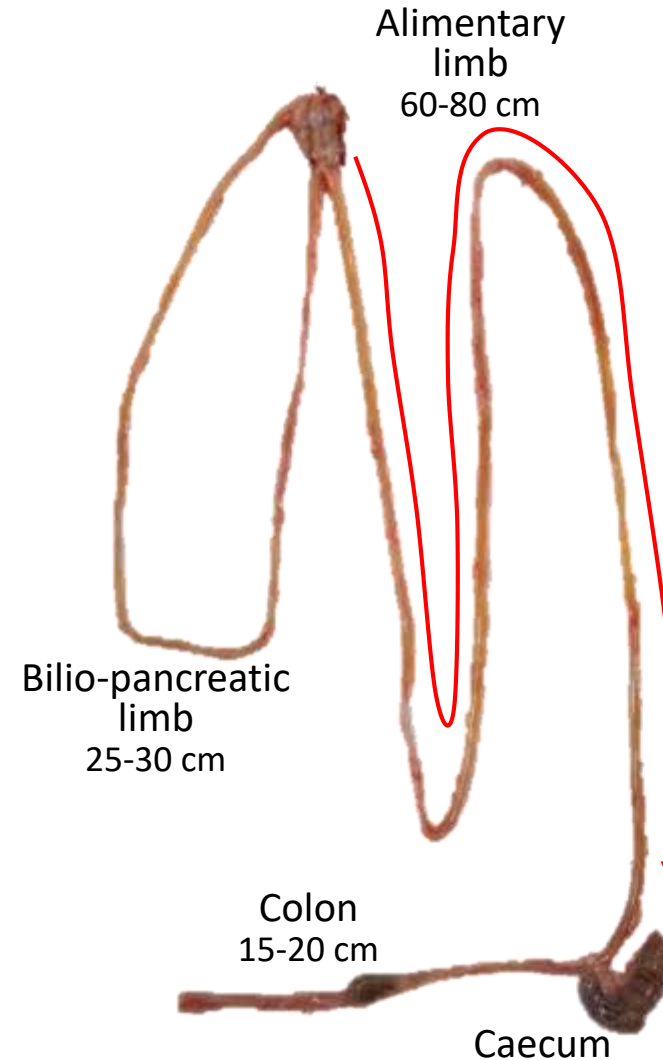
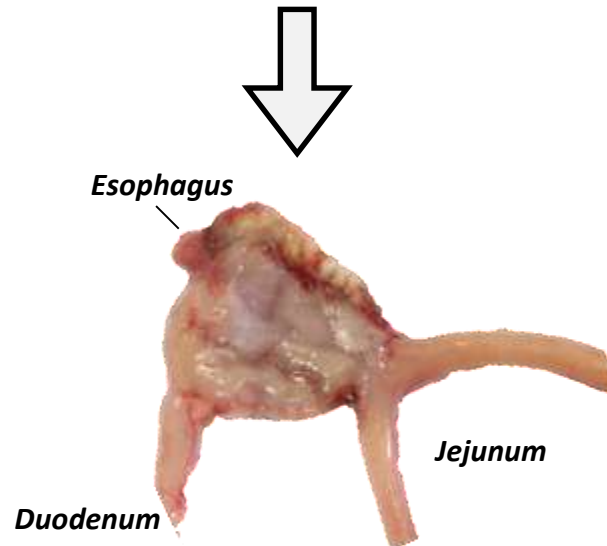
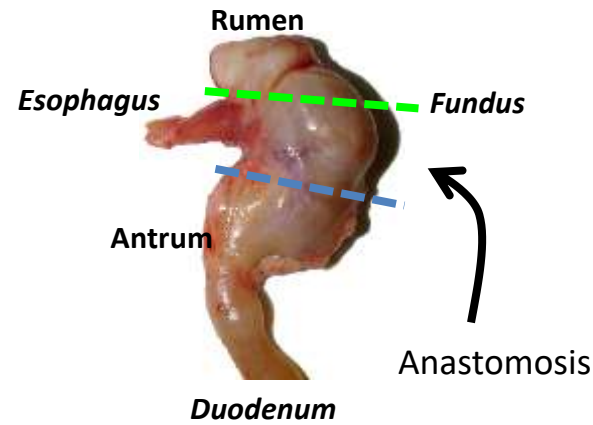
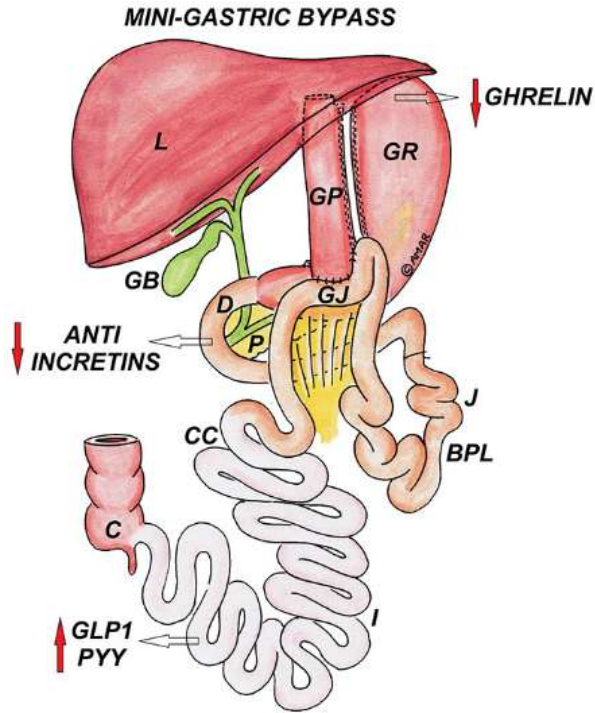


Arapis, Cavin *et al.* PLoS One 2014



Modèle de chirurgie bariatrique chez le rat

One anastomosis Gastric Bypass (OAGB)

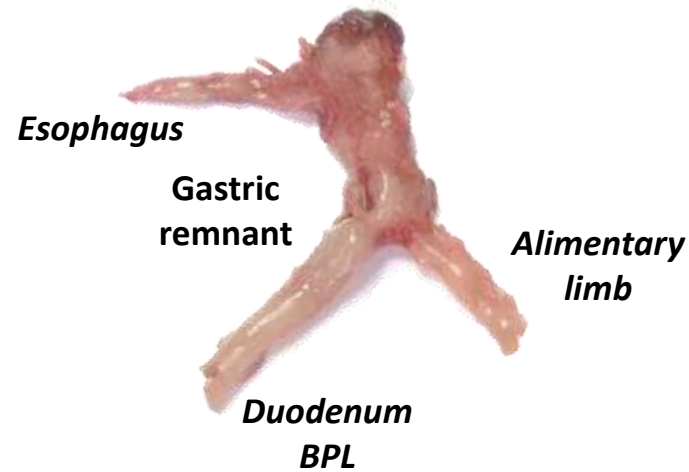
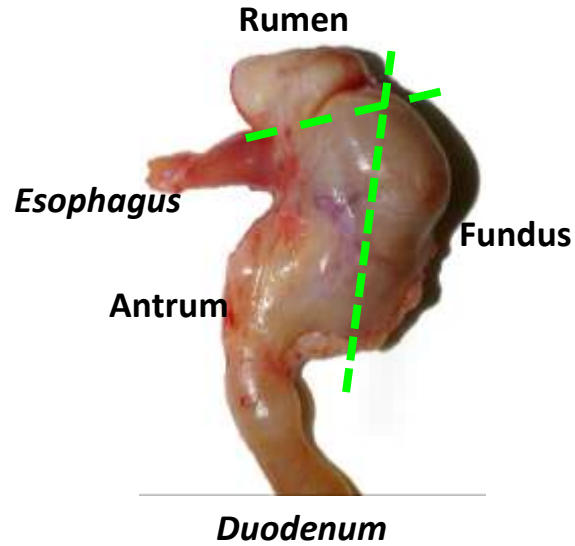
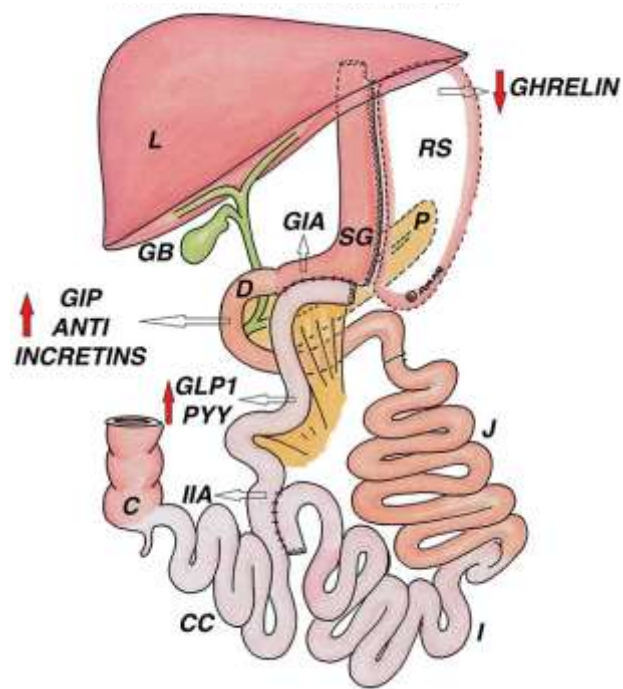


Cavin, Voitellier *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016

Modèle de chirurgie bariatrique chez le rat



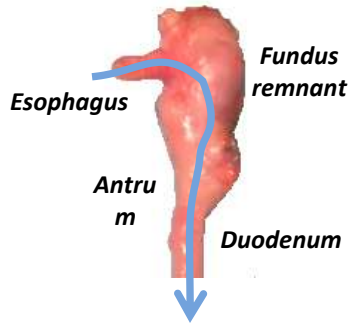
Sleeve gastrectomy with transit bipartition



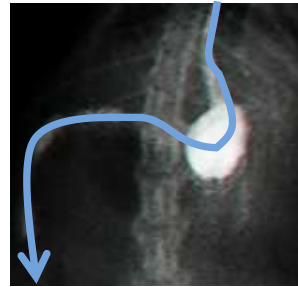
Baratte *et al.* Obesity Surgery 2022

Modèle de chirurgie bariatrique chez le rat

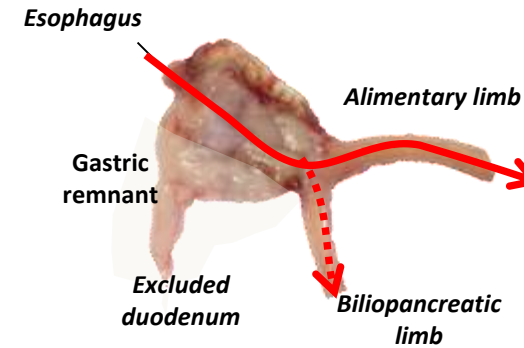
Sleeve Gastrectomy (SG)



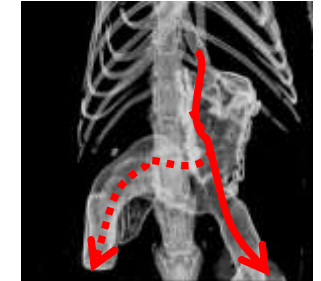
TOGD



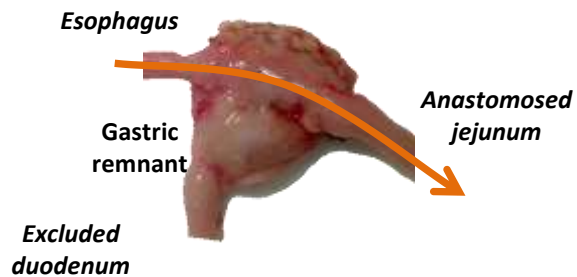
One anastomosis Gastric Bypass (OAGB)



TOGD



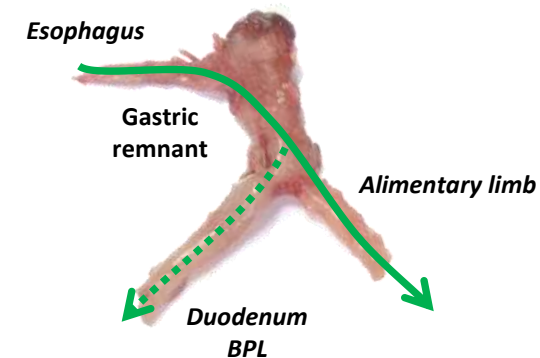
Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)



TOGD



Sleeve gastrectomy with transit bipartition (SGTB)



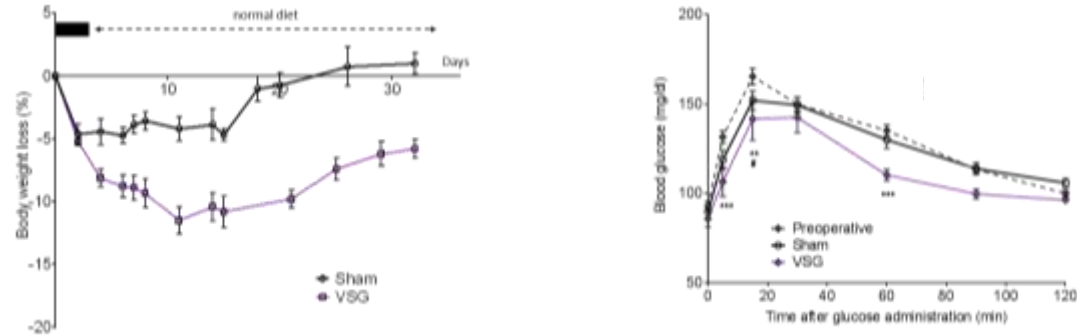
TOGD



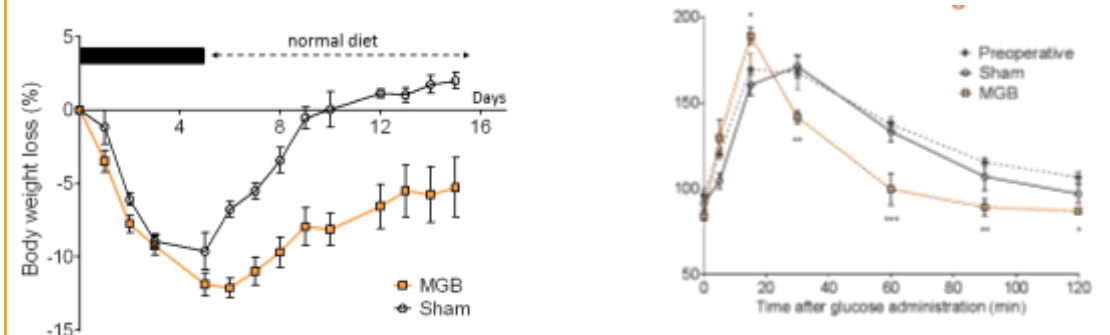
Perte de poids et tolérance au glucose après chirurgie bariatrique



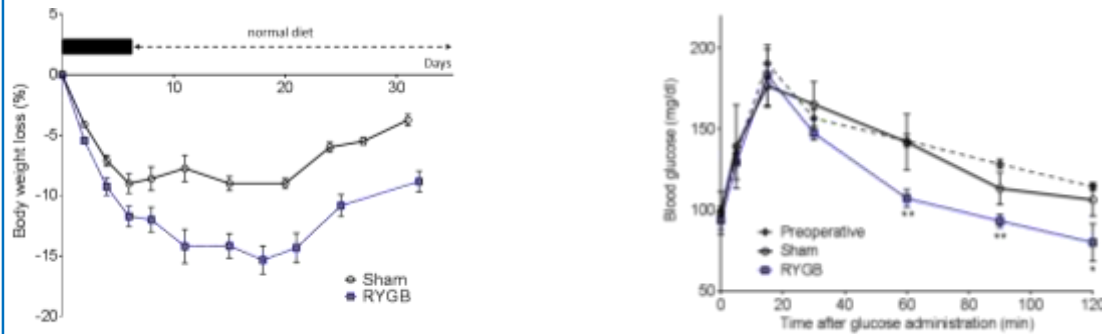
Sleeve Gastrectomy



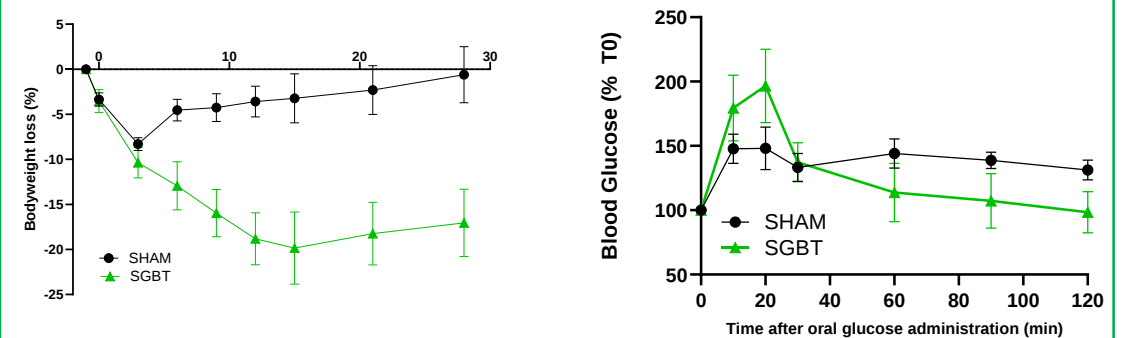
One Anastomosis Gastric Bypass



Roux-en-Y Gastric Bypass



Sleeve gastrectomy with transit bipartition



Les différentes chirurgies bariatriques induisent une perte de poids et une amélioration de la tolérance au glucose par comparaison aux animaux « pair-fed »

Cavin *et al.* Gastroenterology 2016
Cavin, Voiteiller *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016
Siebert *et al.* Scientific Report 2020
Ribeiro-Parenti, Jarry *et al.* Nat Commun. 2021
Baratte *et al.* Obesity Surgery 2022

Homéostasie glucidique après chirurgie bariatrique chez le rat



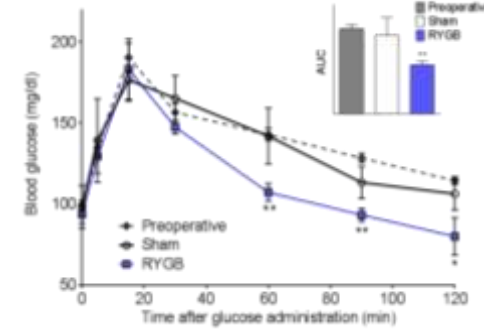
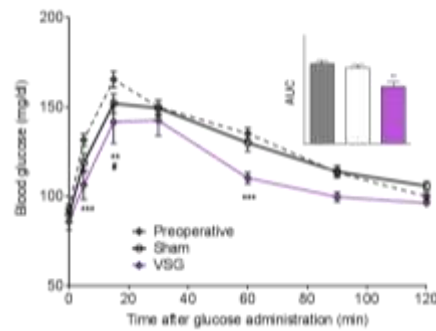
Sham



Sleeve
Gastrectomy (SG)

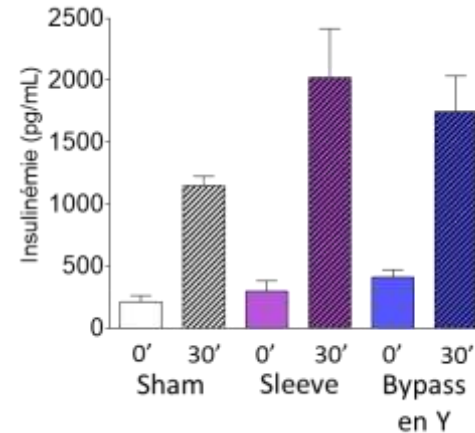


Roux-en-Y Gastric
Bypass (RYGB)

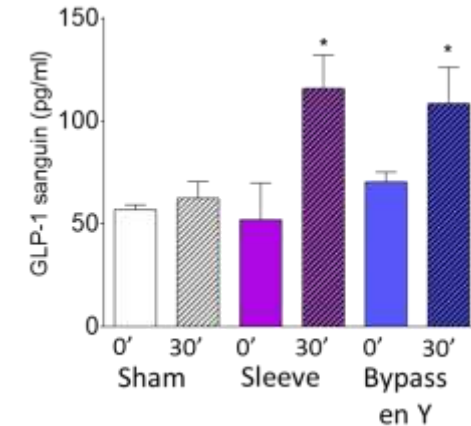


JB Cavin

Amélioration de la tolérance au glucose



Stimulation de
la sécrétion d'insuline

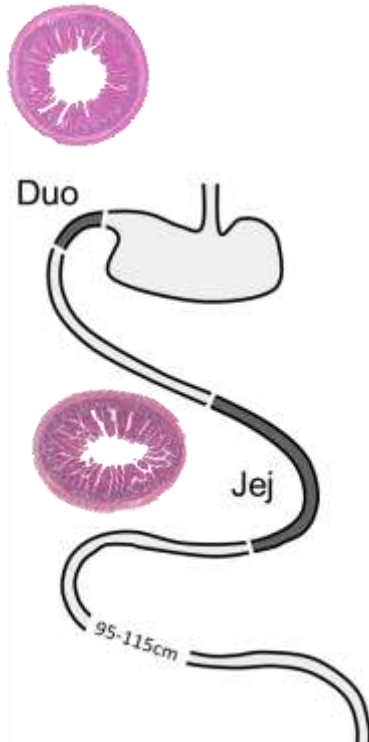


Augmentation de la
sécrétion de GLP-1

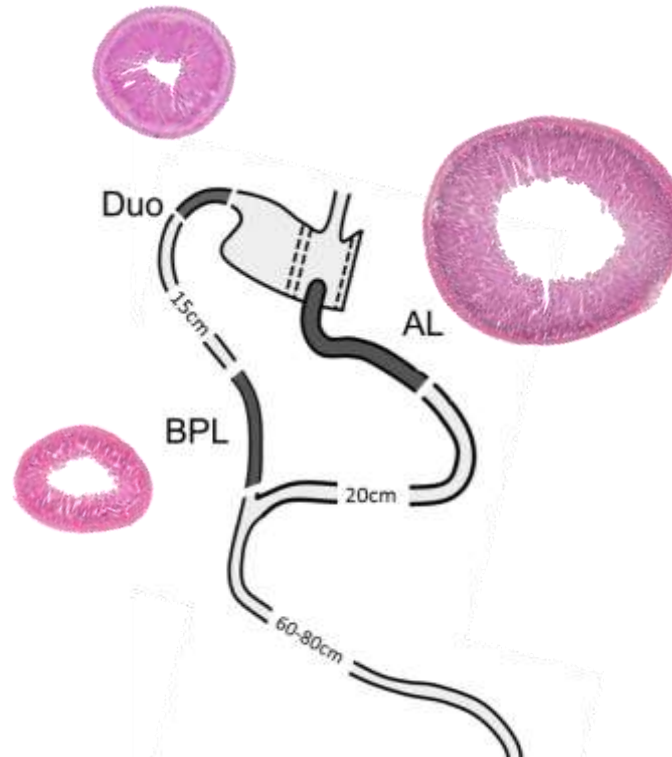
Remodelage intestinal après chirurgie chez le rat



**Sham ou
Sleeve**

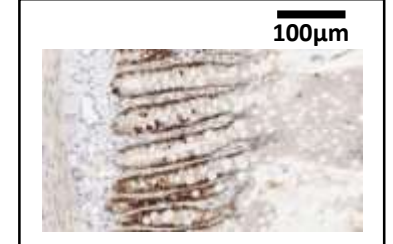


**Roux-en-Y
Gastric Bypass
(RYGB)**



Ki67

Sham



RYGB

**Prolifération
(+60%)**



Anse alimentaire



Anse exclue

VSG

**Pas d'hyper-
prolifération**



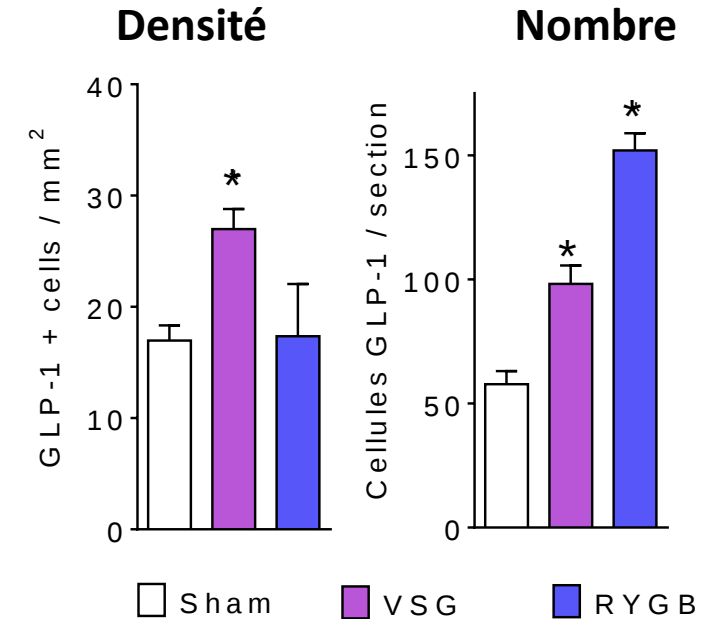
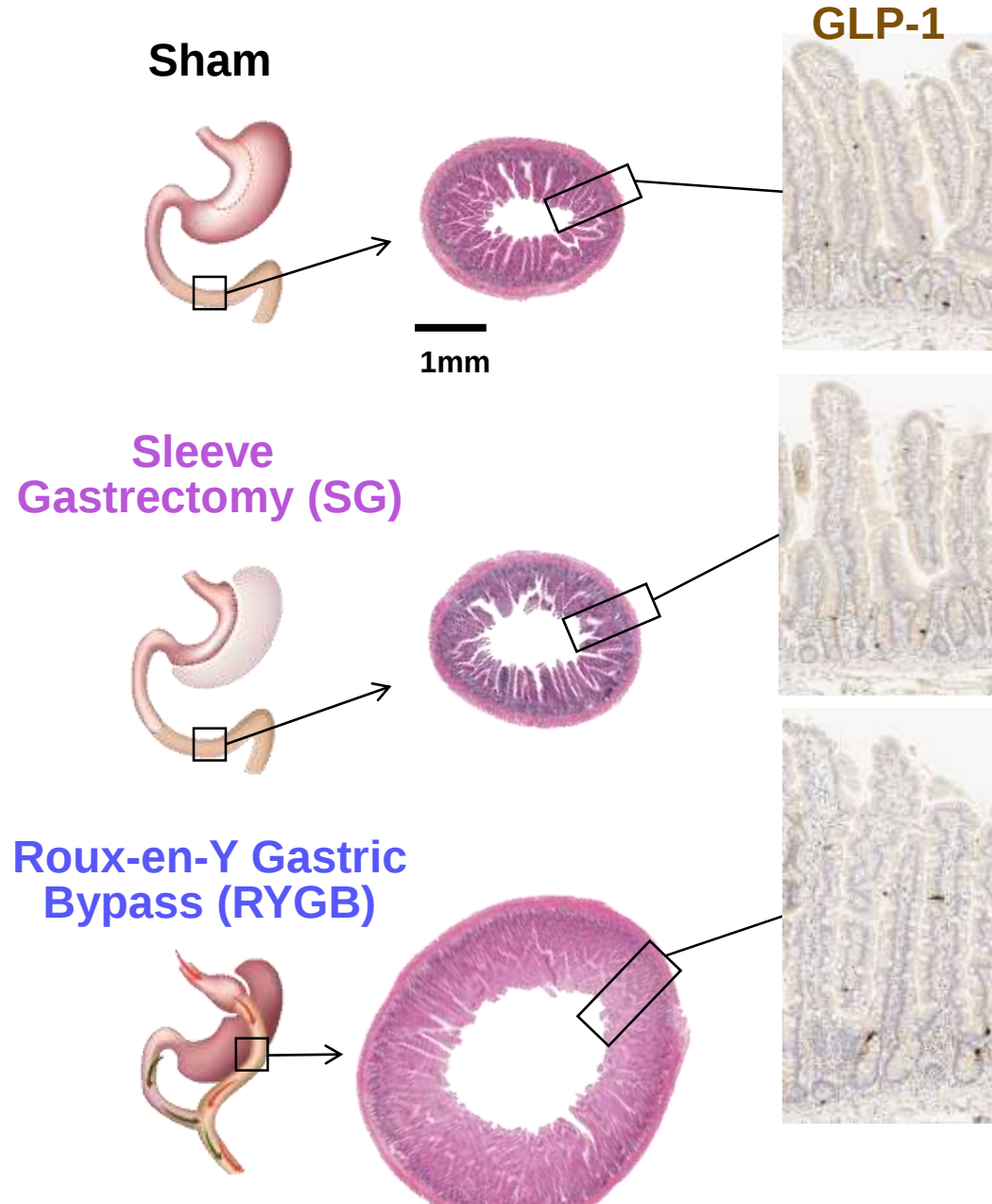
Cavin et al. Gastroenterology 2016

Hyperplasie de l'anse alimentaire uniquement après bypass

Homéostasie glucidique après chirurgie bariatrique chez le rat



JB Cavin



Cavin *et al.* Gastroenterology 2016

Augmentation du nombre de cellules exprimant le GLP-1

Mécanismes différents après SG ou RYGB

Transport et consommation du glucose alimentaire après RYGB

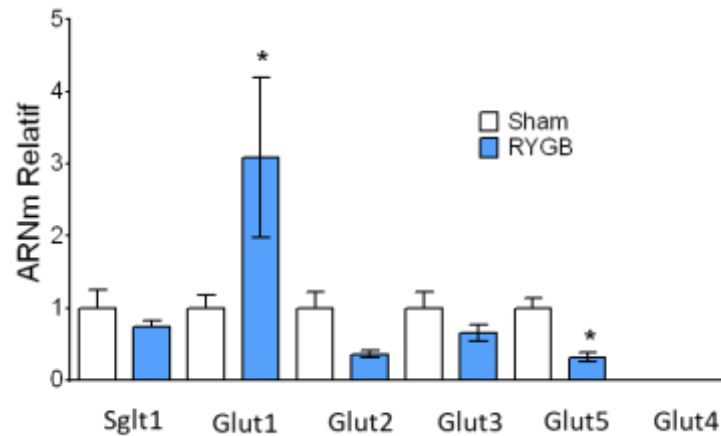


JB Cavin

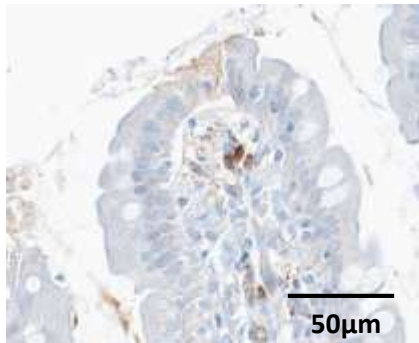
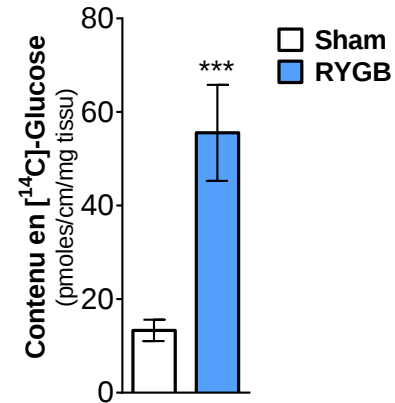


L Ribeiro

Expression des transporteurs du glucose



Captage intestinal du glucose
ex vivo

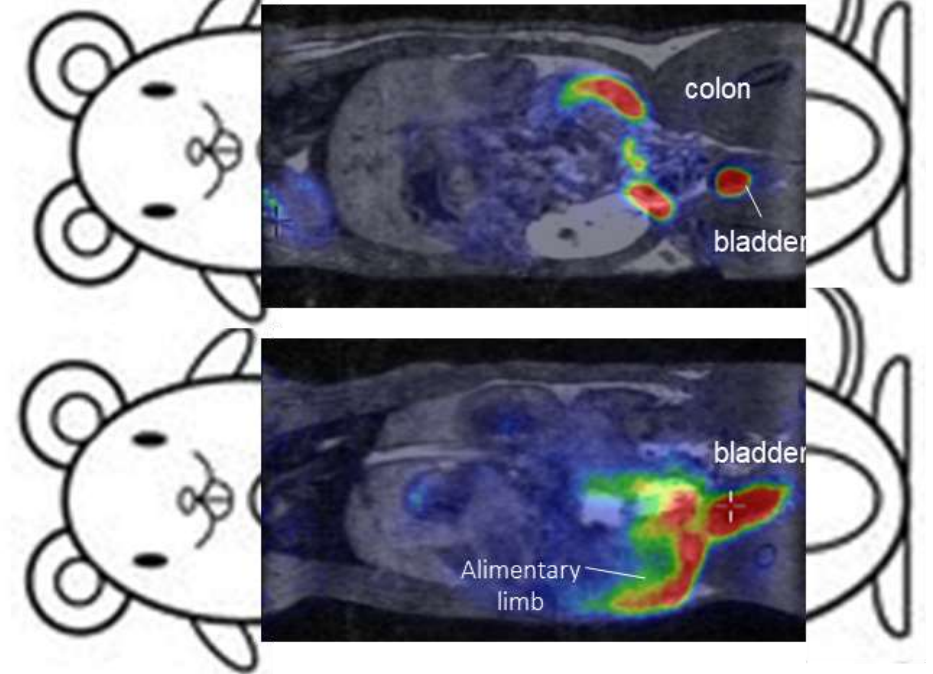


Sham



RYGB

[¹⁸F]-FDG PET/CT
150 minutes



Ribeiro-Parenti, non publié

Cavin *et al.* Gastroenterology 2016

Il y a peu de transport du glucose alimentaire de l'anse alimentaire vers le sang
Rétention et détournement pour alimenter l'hyperplasie

Changements morphologiques après RYGB chez l'homme



A Bado



S Ledoux



A Couvelard

Tous les chirurgiens de Bichat
et Louis Mourier

COBILOM Cohort

Plasma

Gastric samples

Jejunal samples

Liver biopsies

SC Adipose Tissue

Visc Adipose Tissue

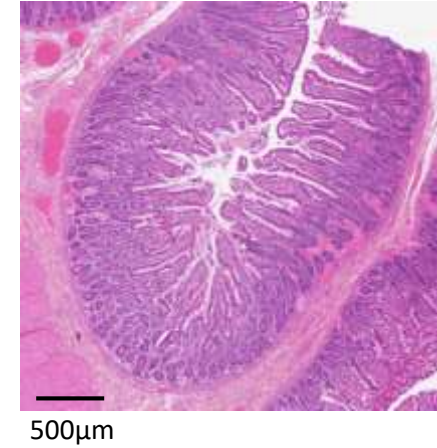
**Before & After
Bariatric Surgeries**



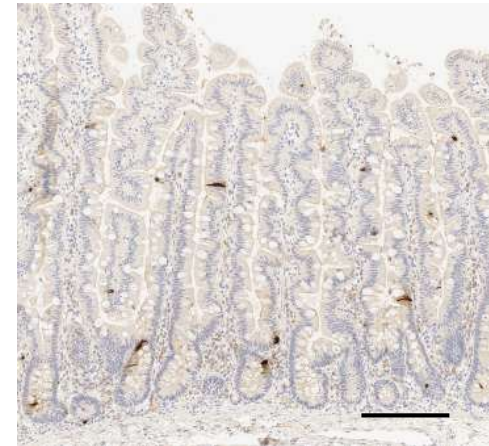
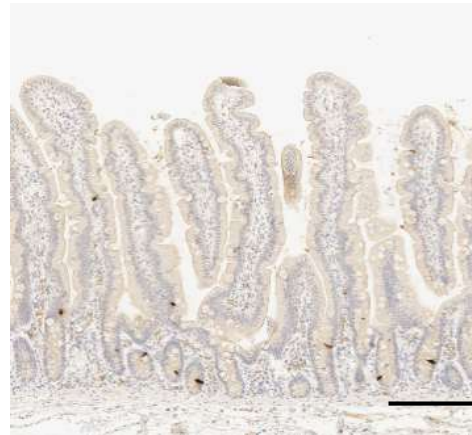
Périopératoire
Jéjunum



RYGB (à 1 ans)
Anse alimentaire



GLP-1



Hyperplasie après RYGB et
augmentation du nombre de cellules exprimant le GLP-1

Cavin et al. Gastroenterology 2016



JB Cavin

Conséquences fonctionnelles chez l'homme



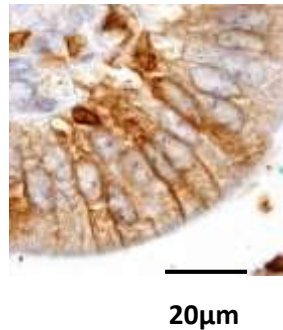
Périopératoire

Glut1



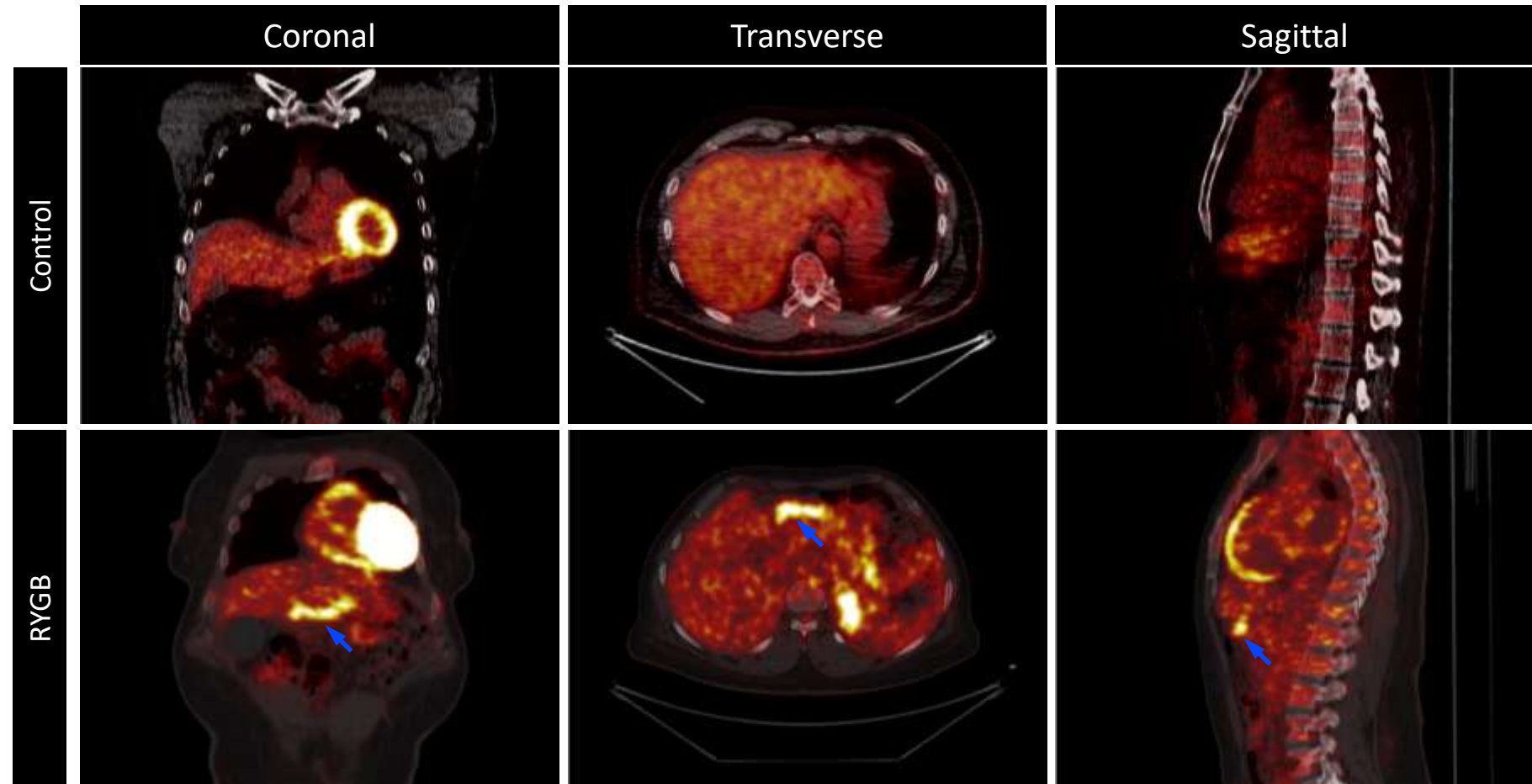
RYGB (1 an)

Glut1



[¹⁸F]-FDG PET/CT scanning

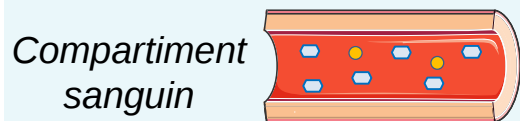
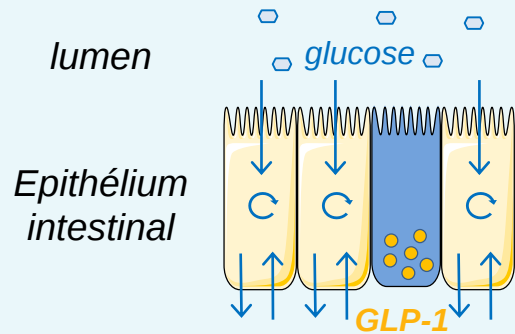
Cavin *et al.* Gastroenterology 2016



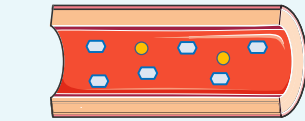
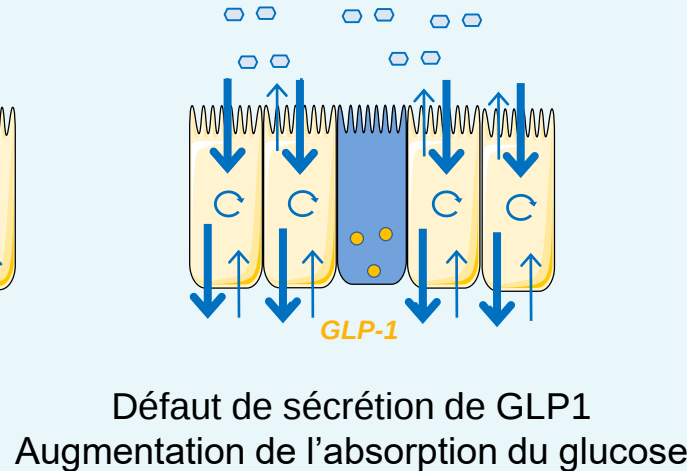
L'expression de GLUT1 est associée à une augmentation du captage de glucose sanguin dans l'anse alimentaire après RYGB chez l'homme

Adaptations intestinales en réponse à l'obésité et à la chirurgie bariatrique

Normo-pondéré

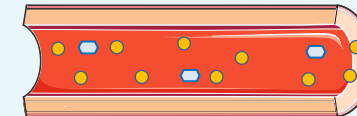
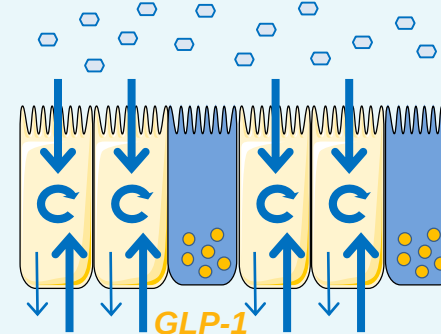


Obésité



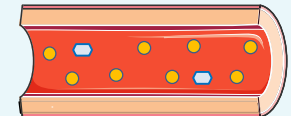
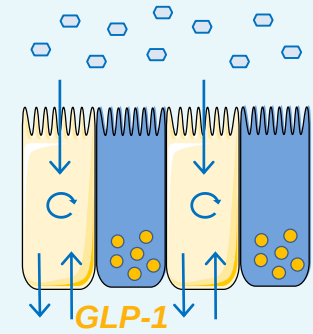
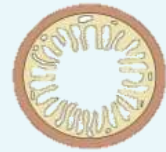
Hyperglycémie
Diabète

Bypass



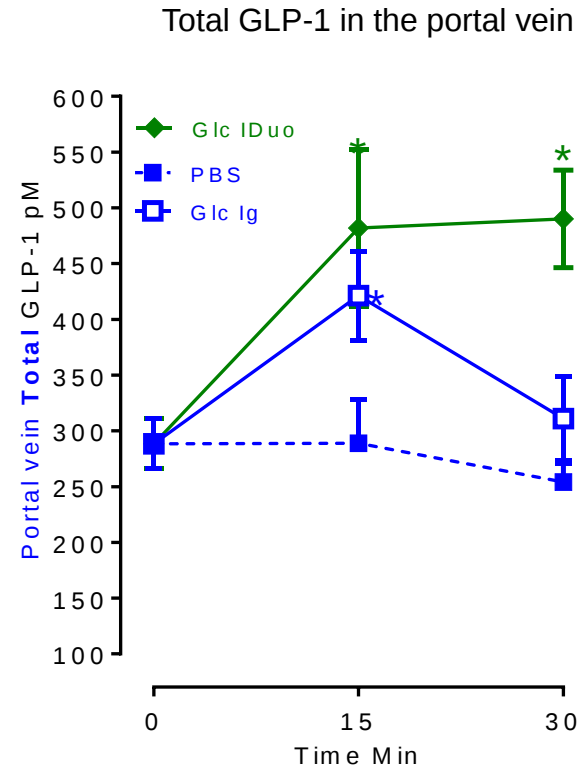
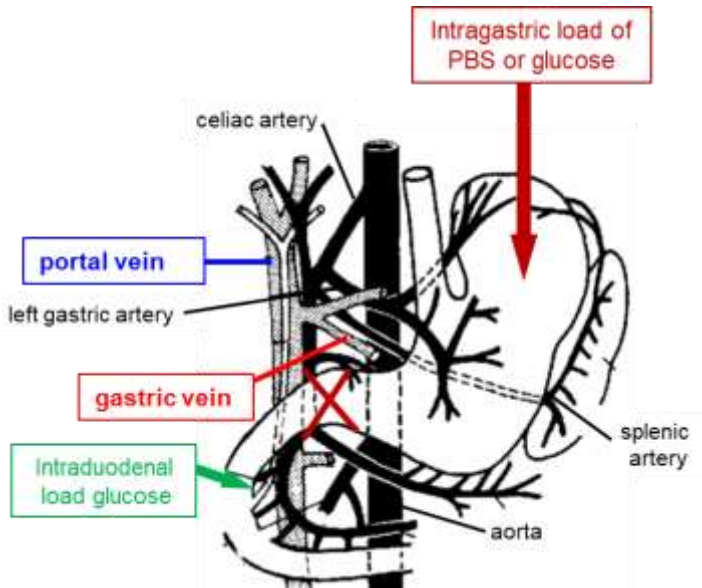
Augmentation de la sécrétion de GLP1
Diminution de la glycémie

Sleeve

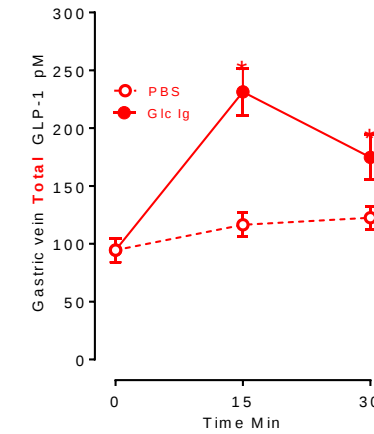


L'estomac de rat produit du GLP-1 actif en réponse au glucose

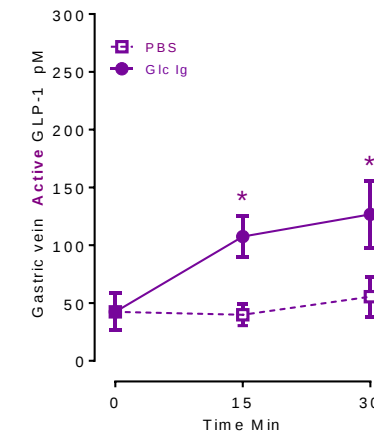
Ribeiro-Parenti, Jarry *et al.* Nat Commun. 2021



Total GLP-1 in the gastric vein



Active GLP-1 in the gastric vein



Du GLP-1 actif détecté dans la veine gastrique en réponse au glucose chez le rat mince



A Bado



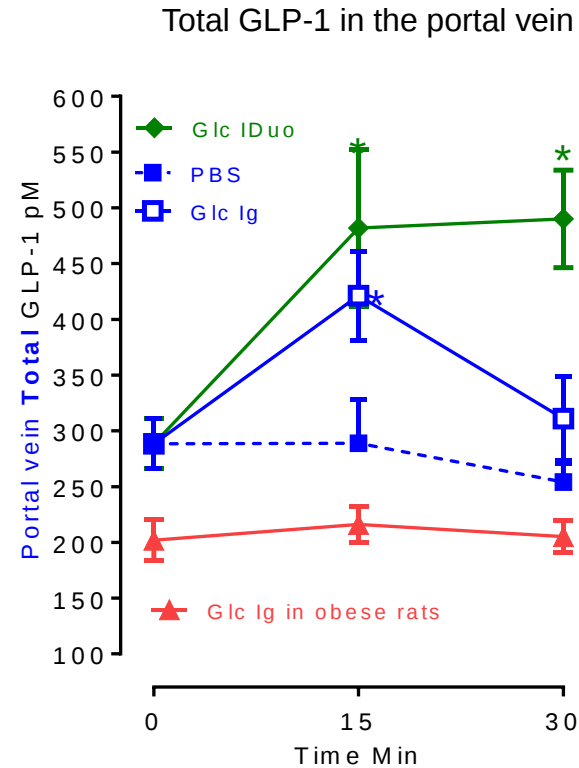
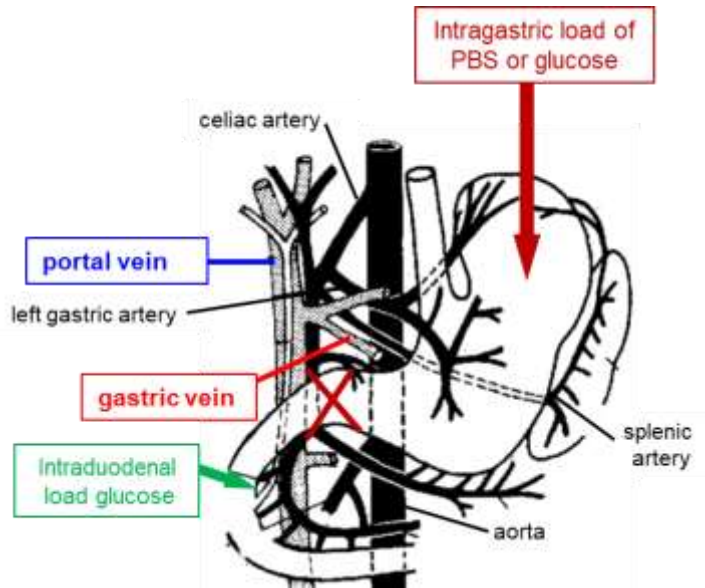
L Ribeiro



AC Jarry

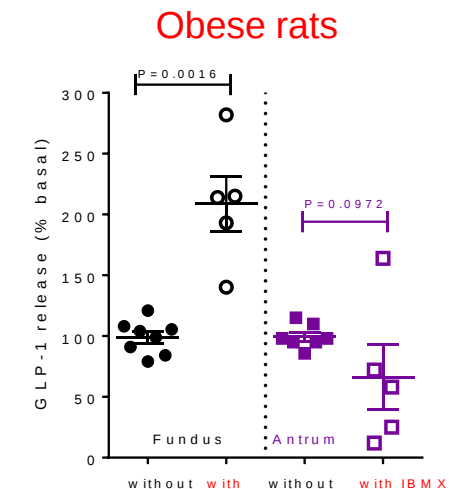
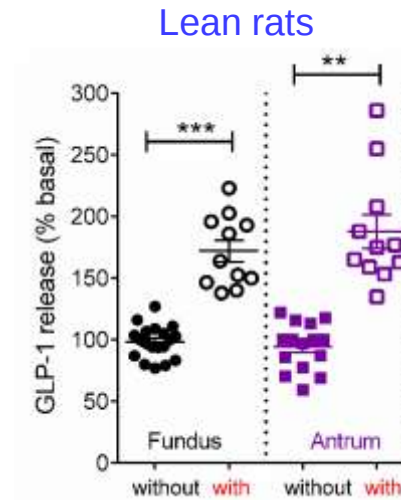
L'estomac de rat produit du GLP-1 actif en réponse au glucose

Ribeiro-Parenti, Jarry *et al.* Nat Commun. 2021



Du GLP-1 actif détecté dans la veine gastrique
en réponse au glucose chez le rat mince
Cette réponse est perdue chez le rat obèse

IBMX-induced GLP-1 secretion



A Bado

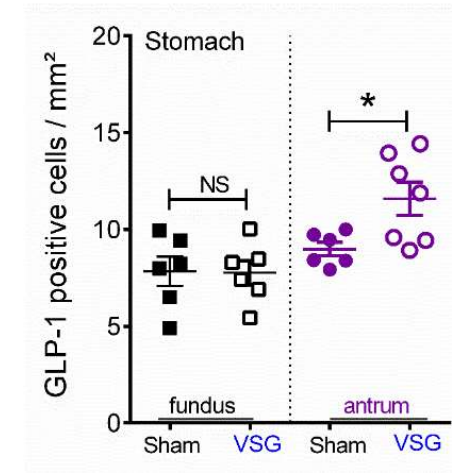
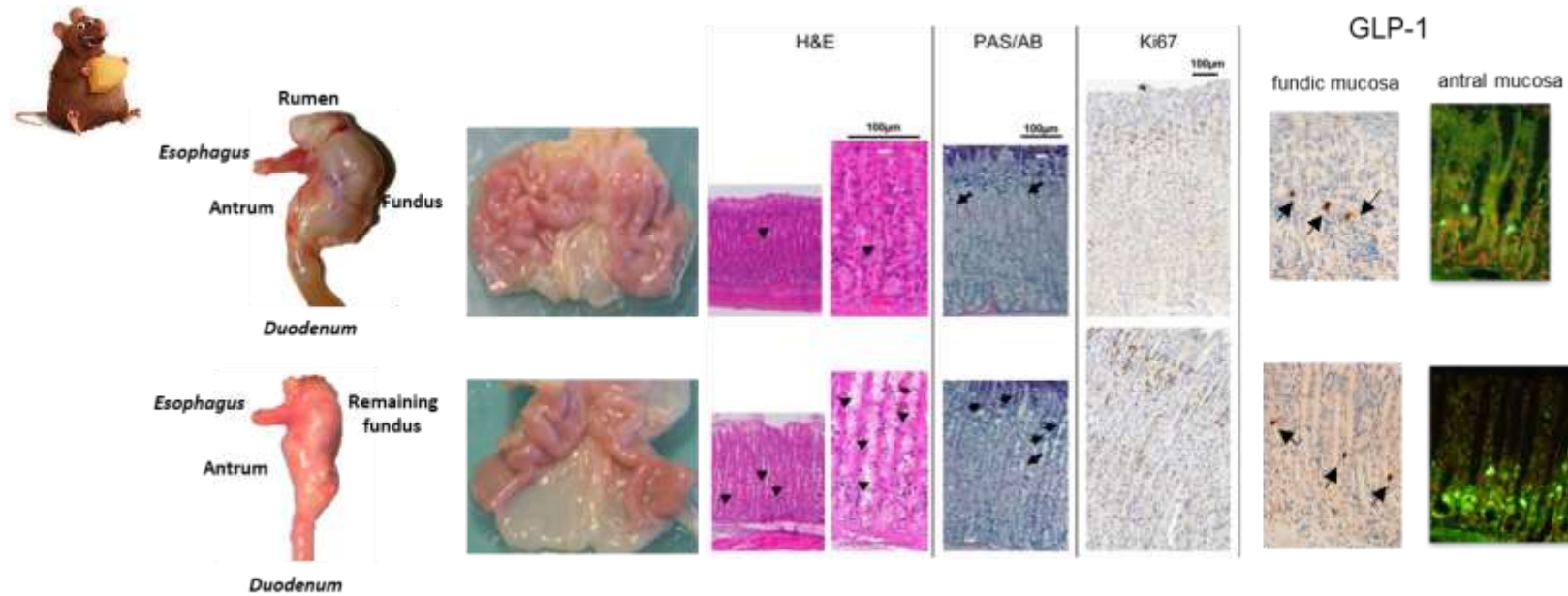


L Ribeiro



AC Jarry

Remodelage de l'estomac et sécrétion de GLP-1 après Sleeve chez le rat



A Bado

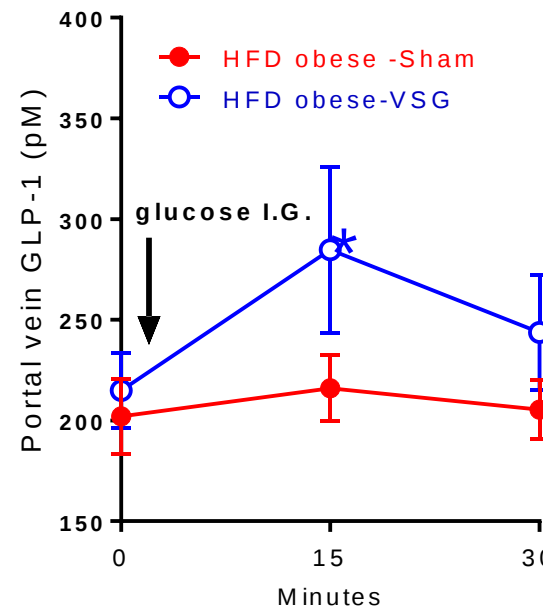
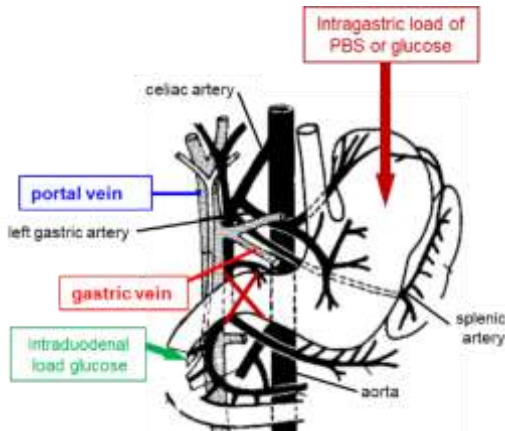


L Ribeiro



AC Jarry

Arapis, Cavin et al. PLoS One 2015



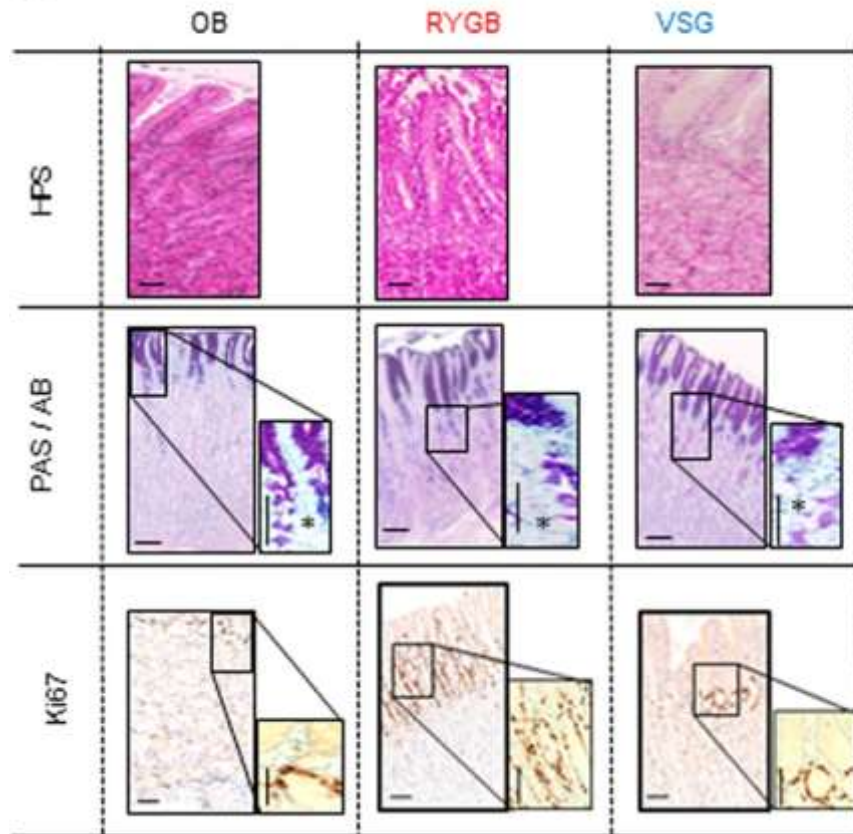
L'estomac de rat obèse s'adapte après chirurgie bariatrique et on retrouve de la sécrétion gastrique de GLP-1 en réponse à une charge orale de glucose après Sleeve

Ribeiro-Parenti, Jarry et al. Nat Commun. 2021

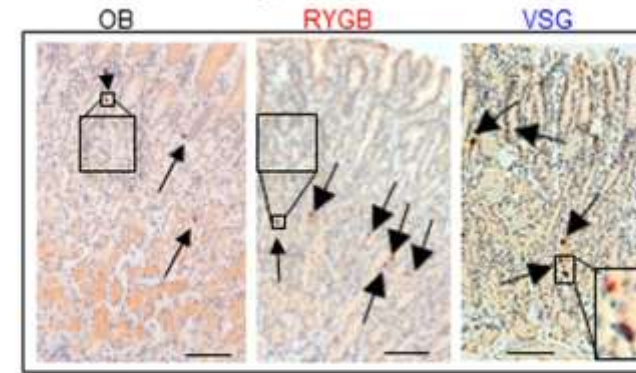
Remodelage gastrique et expression du GLP-1 après chirurgie bariatrique chez l'humain



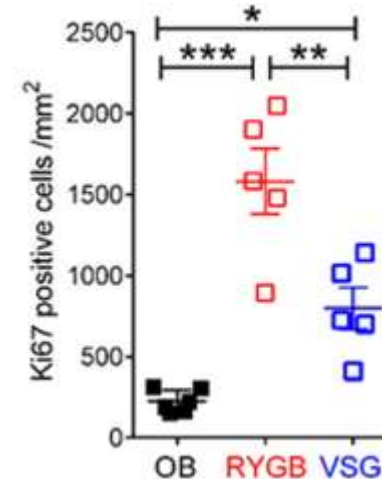
[a] Human fundic mucosa



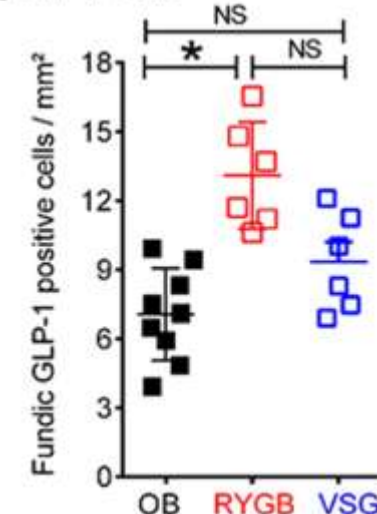
[b] GLP-1 immunostaining



[c] Ki67+ cells



[d] GLP-1+ cells



Ribeiro-Parenti, Jarry *et al.* Nat Commun. 2021

Chez l'humain également, on observe une adaptation de l'estomac après chirurgie bariatrique avec une augmentation du nombre de cellules exprimant le GLP-1



A Bado



L Ribeiro

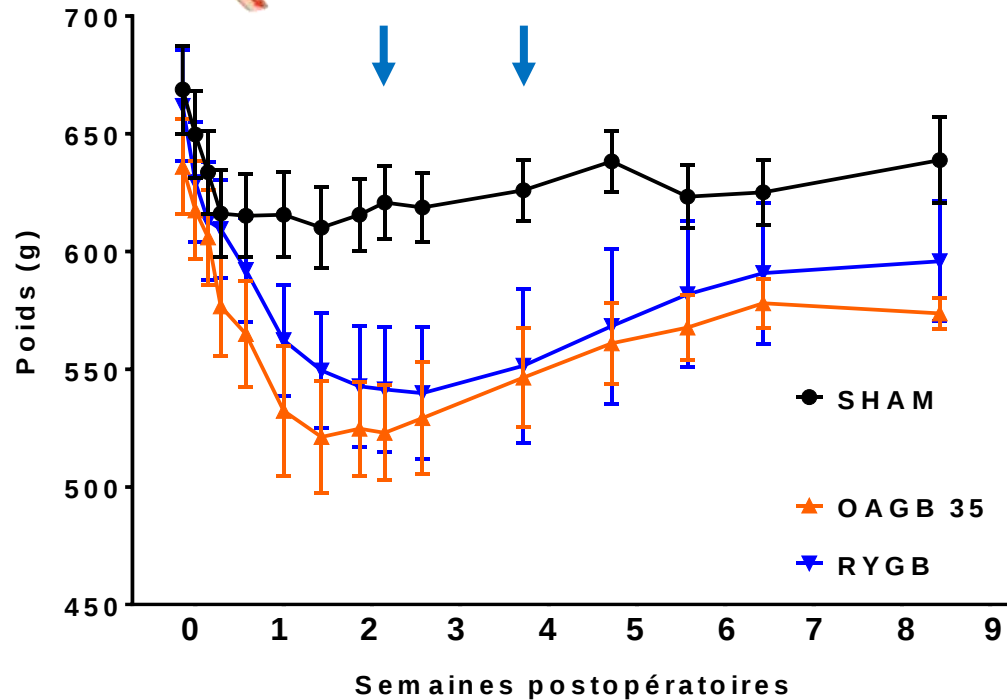


AC Jarry

Les chirurgies de type « bypass » sont-elles malabsorptives ?

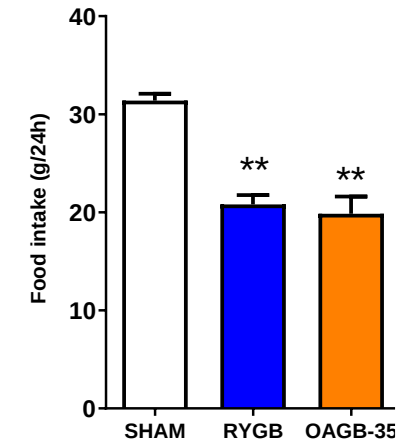
**Roux-en-Y
Gastric Bypass (RYGB)**

**One Anastomosis
Gastric Bypass (OAGB)**

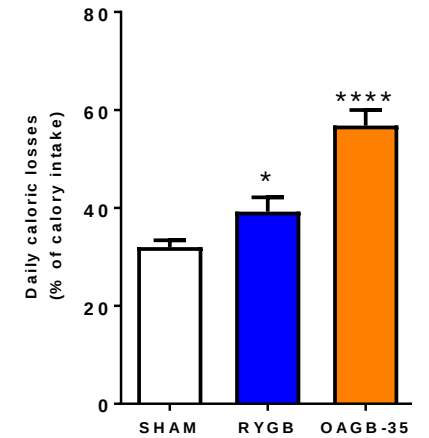


**Semaine
2**

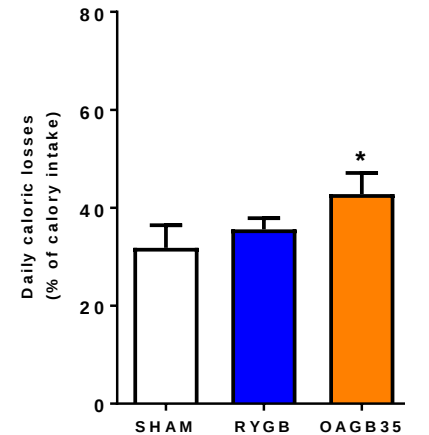
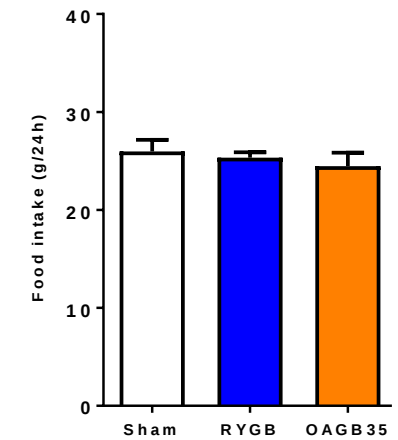
Prise alimentaire



**Pertes caloriques
dans les fèces**



**Semaine
4**

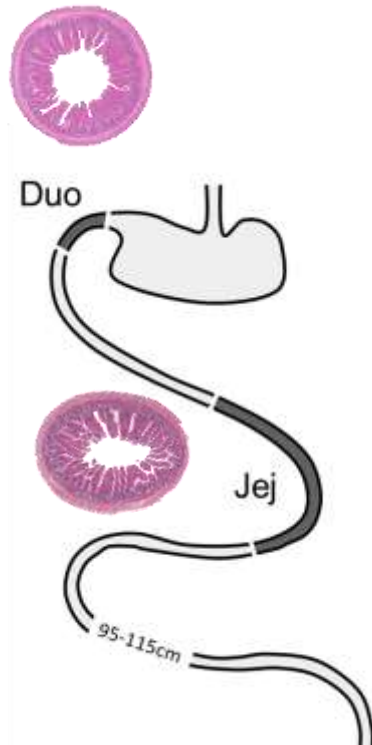


Cavin, Voitellier *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016
Tessier *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019
Siebert *et al.* Scientific Report 2020

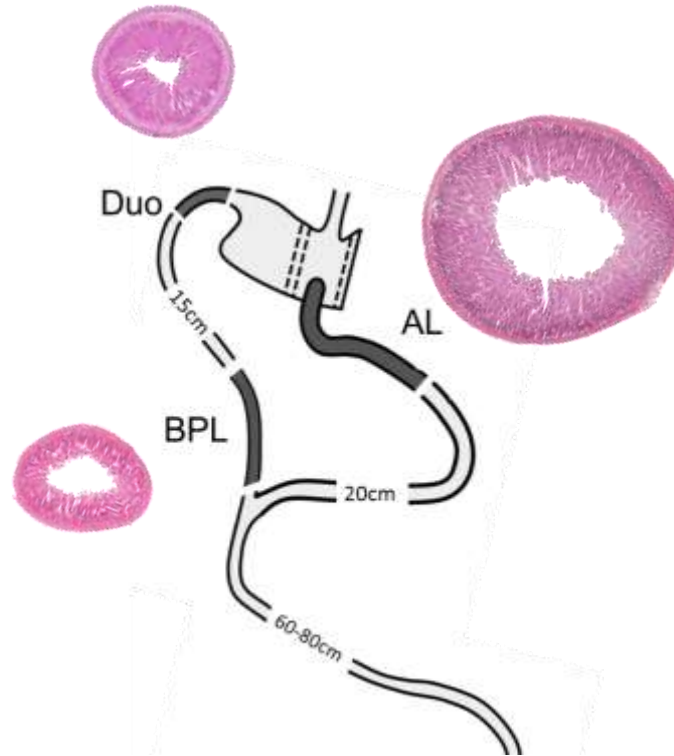
Ribeiro-Parenti *et al.* J. Clin. Med. 2022
Benhaddou *et al.* PLoS One. 2024

Adaptations intestinales après chirurgies bariatriques

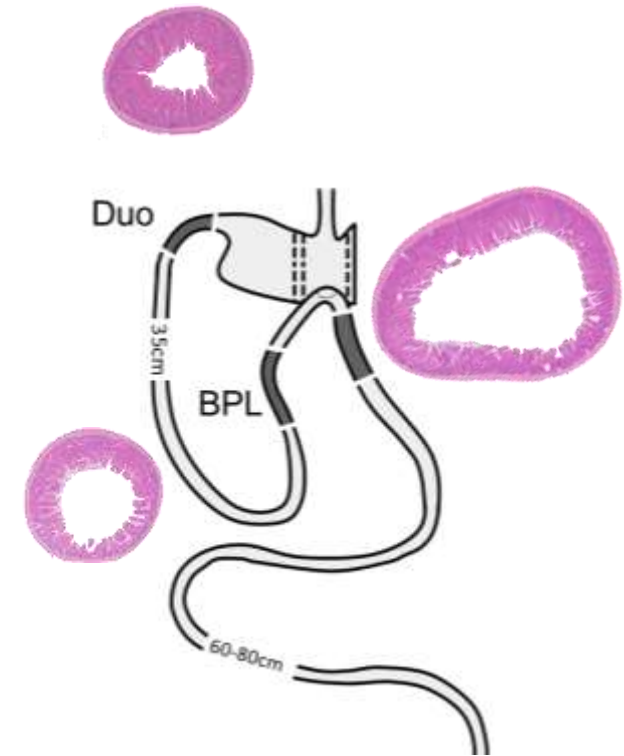
Sham



Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)



One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB)



Cavin *et al.* Gastroenterology 2016

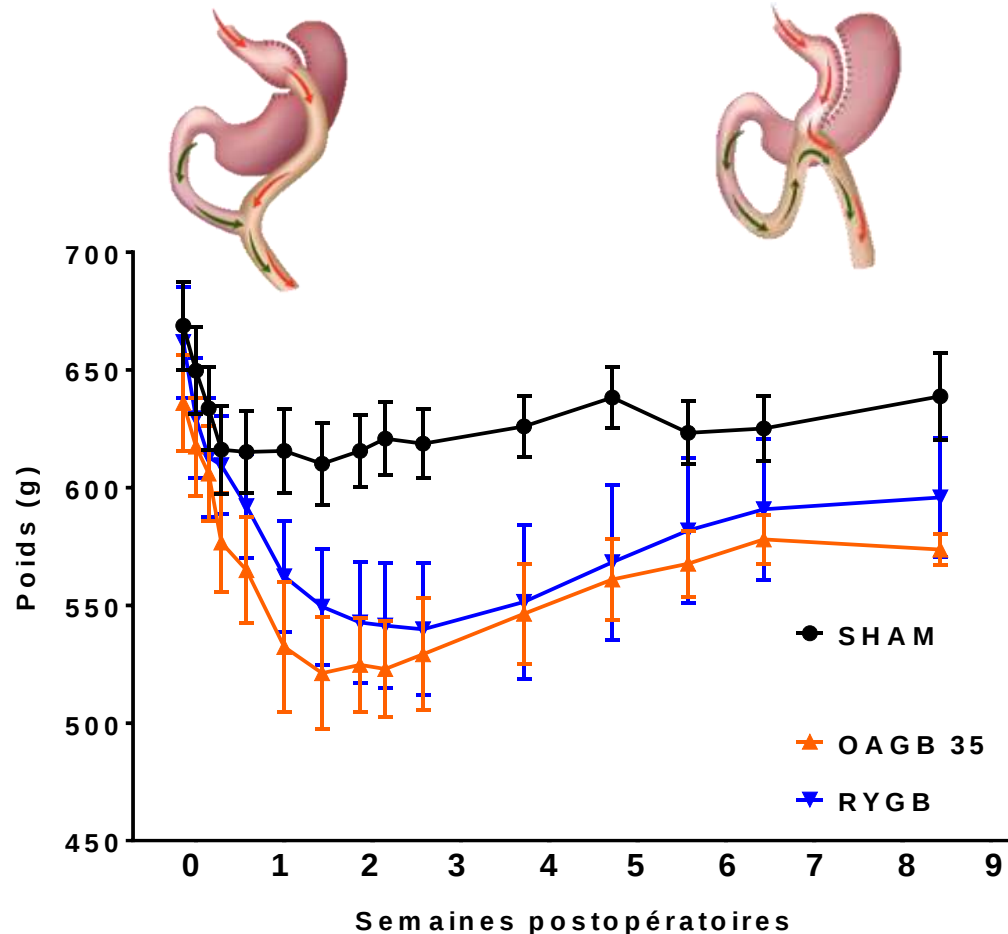
Cavin, Voitellier *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016

Hyperplasie des anses alimentaire et commune

Les chirurgies de type « bypass » sont-elles malabsorptives ?

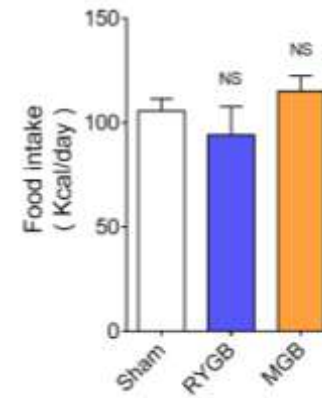
Roux-en-Y
Gastric Bypass (RYGB)

One Anastomosis
Gastric Bypass (OAGB)

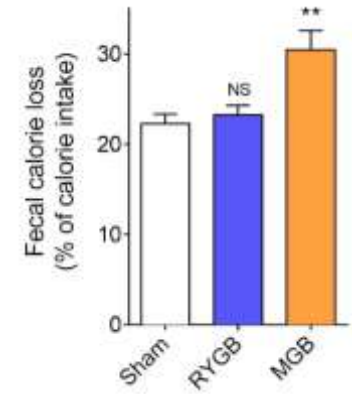


Analyses coprologiques après 4 semaines

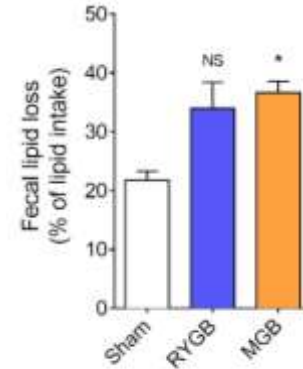
Prise alimentaire



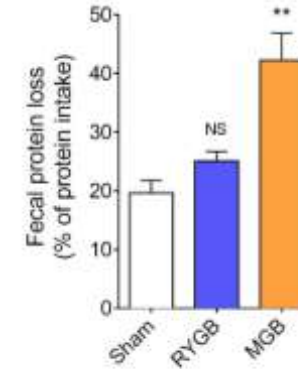
Fuite calorique



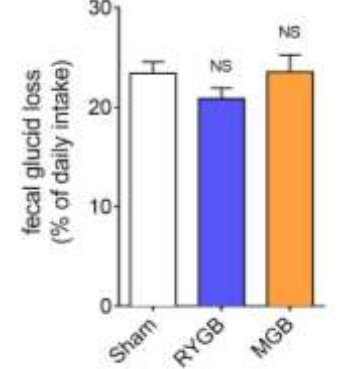
Pertes lipidiques



Pertes protéiques



Pertes glucidiques



Cavin, Voiteiller *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016

La chirurgie de type OAGB reste une chirurgie malabsorptive à risque de dénutrition

En accord avec les observations de Maud Robert chez l'humain Etude YOMEGA

Robert *et al.* The Lancet 2019

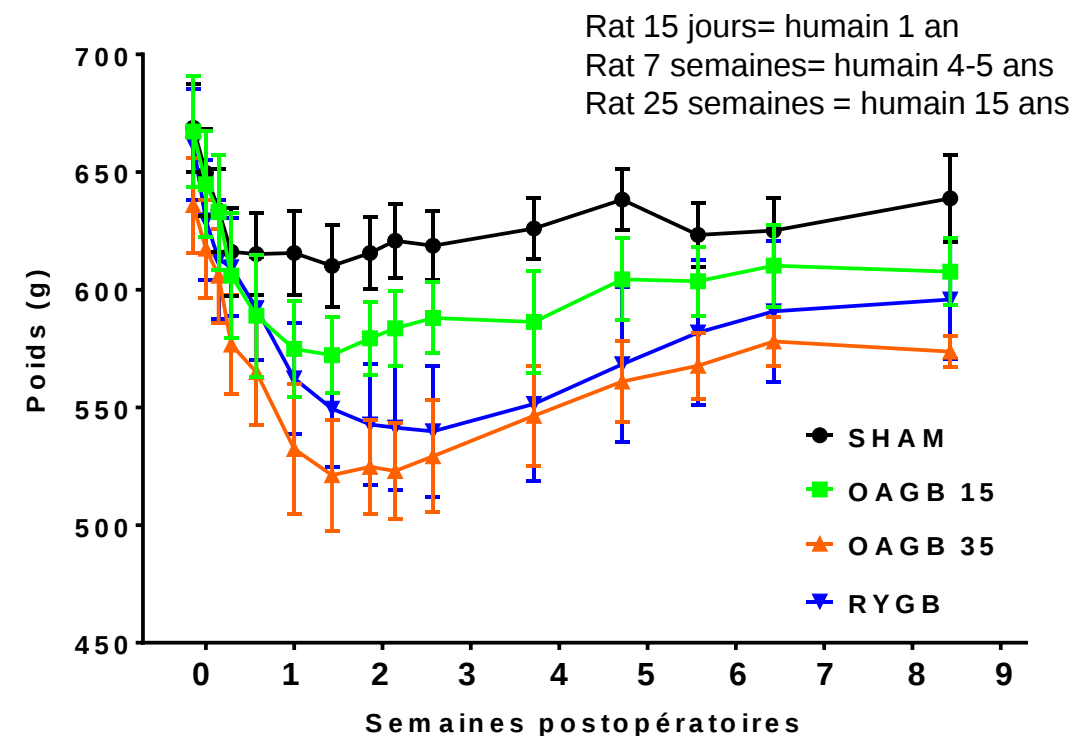
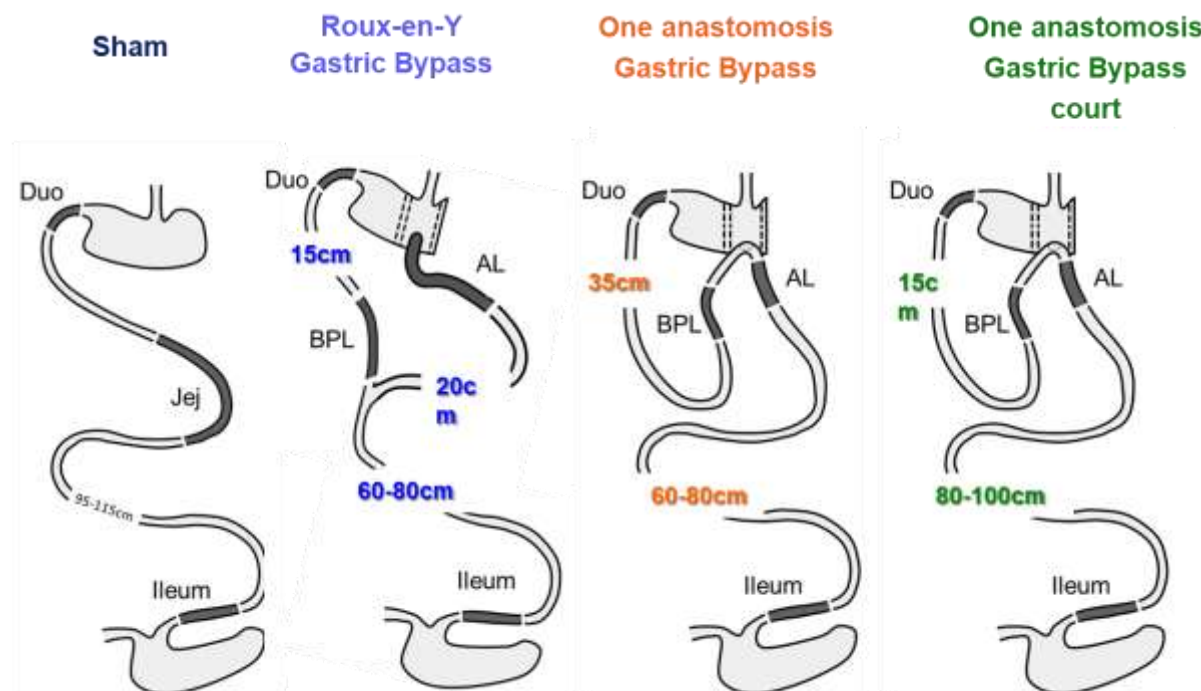


M Siebert H El Jindi
Shahrour

Peut-on modifier la longueur de l'anse pour prévenir la malabsorption après OAGB ?



L Ribeiro



Siebert *et al.* Scientific Report 2020

Ribeiro-Parenti *et al.* J. Clin. Med. 2022

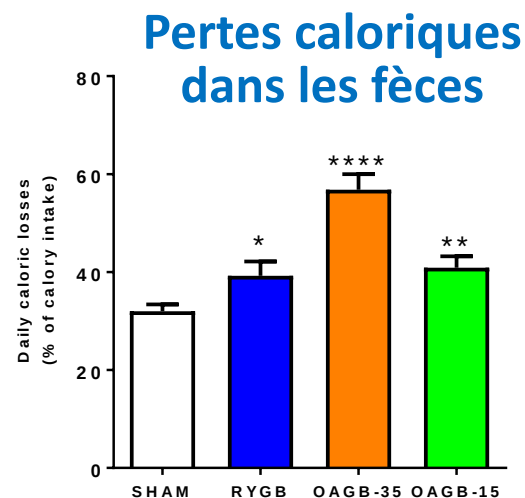
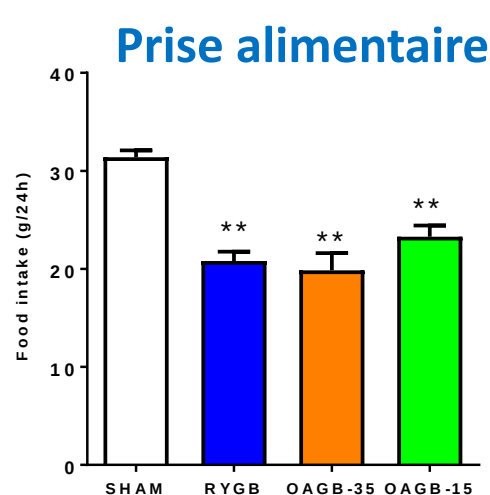


M Siebert H El Jindi
Shahrour

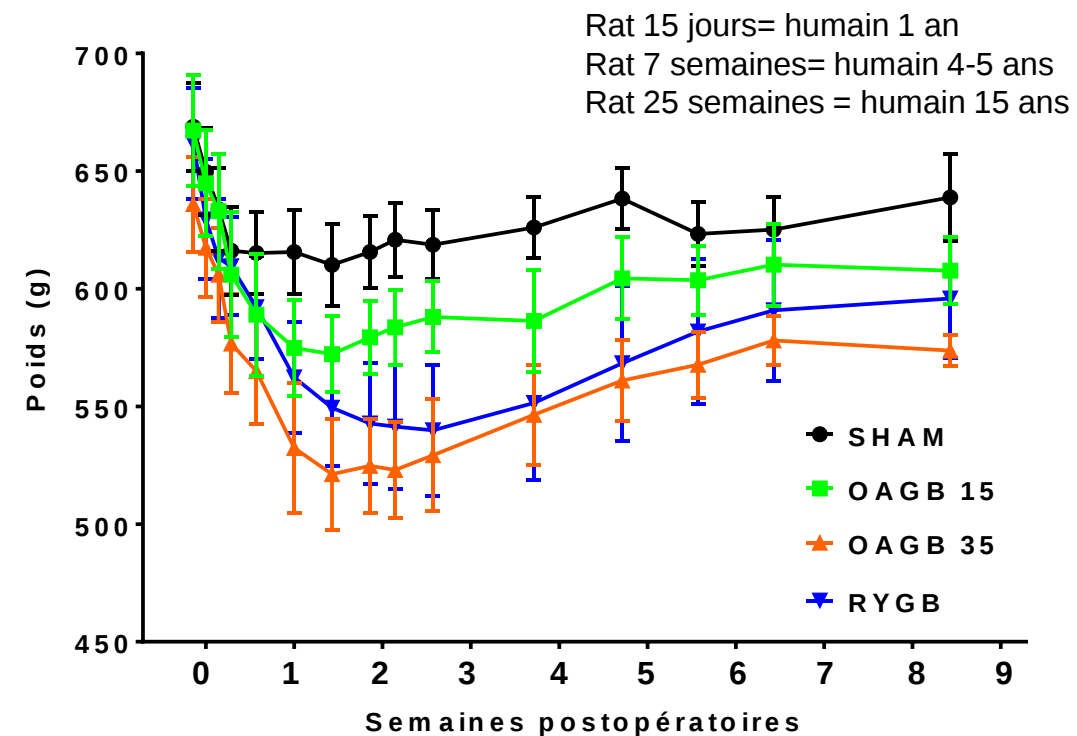
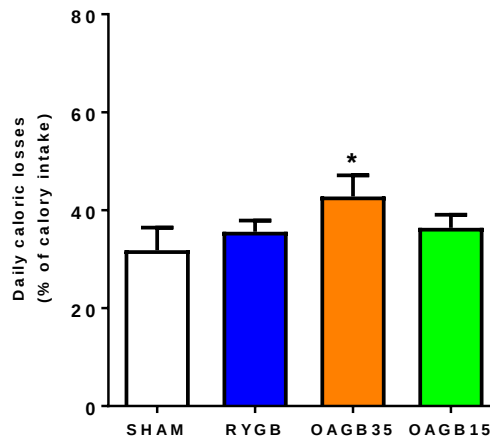
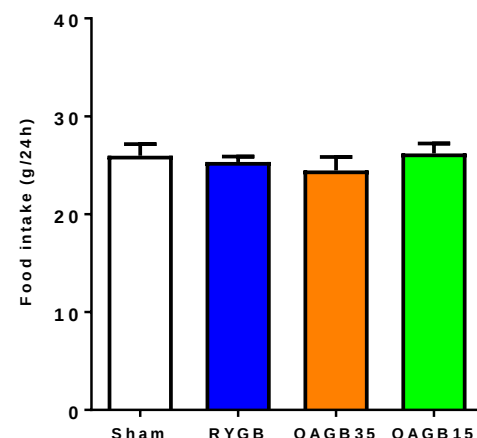
L Ribeiro

Peut-on modifier la longueur de l'anse pour prévenir la malabsorption après OAGB ?

Semaine
2



Semaine
4



Siebert *et al.* Scientific Report 2020
Ribeiro-Parenti *et al.* J. Clin. Med. 2022

Le raccourcissement de la longueur de l'anse biliopancréatique limite la perte de poids et le risque de dénutrition après OAGB

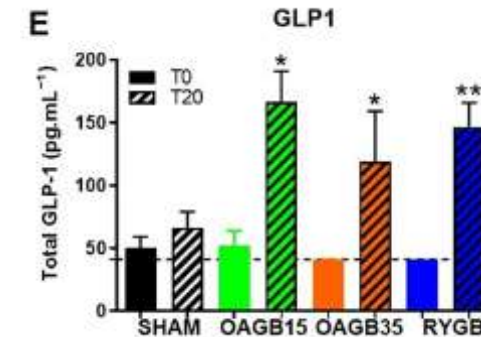
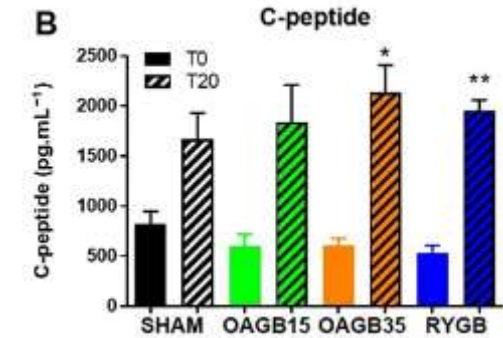
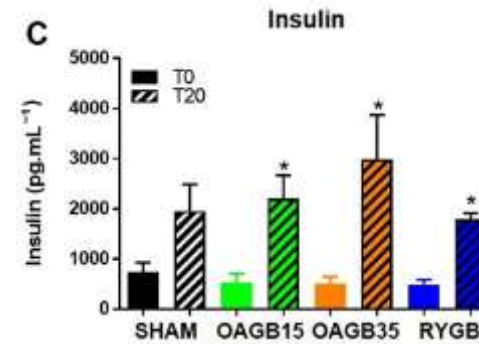
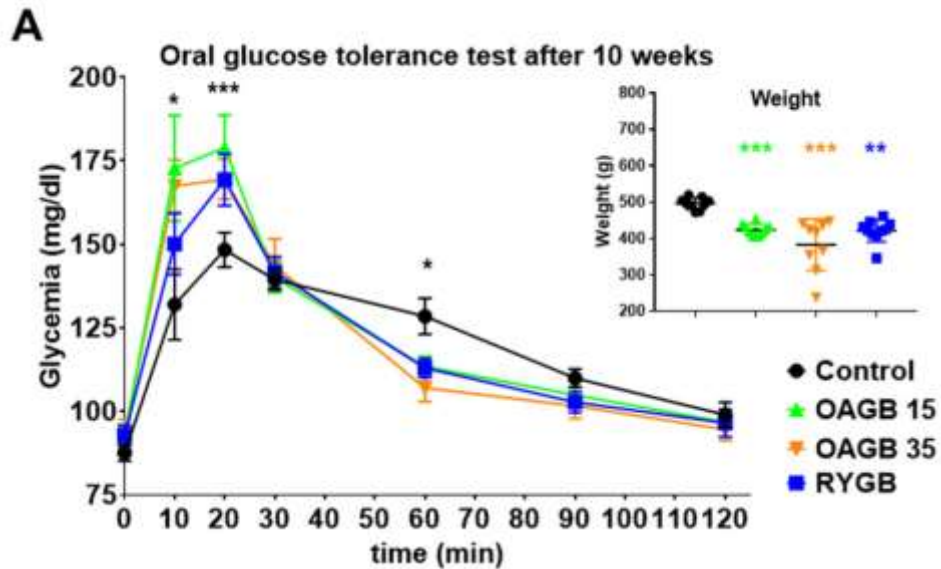
Peut-on modifier la longueur de l'anse pour prévenir la malabsorption après OAGB ?



H El Jindi
Shahrour



L Ribeiro
Parenti



Ribeiro-Parenti *et al.* J. Clin. Med. 2022

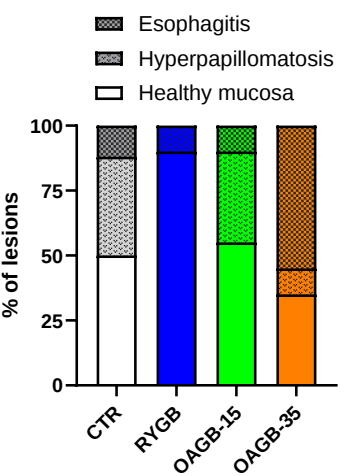
Le raccourcissement de la longueur de l'anse biliopancréatique limite la perte de poids et le risque de dénutrition après OAGB tout en maintenant l'amélioration des paramètres glucidiques

Quels risques de reflux ?



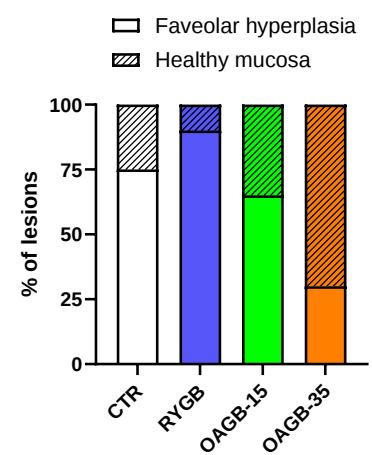
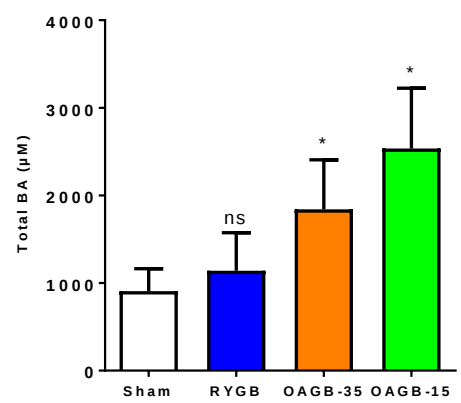
M. Siebert

One Anastomosis
Gastric Bypass
(OAGB)



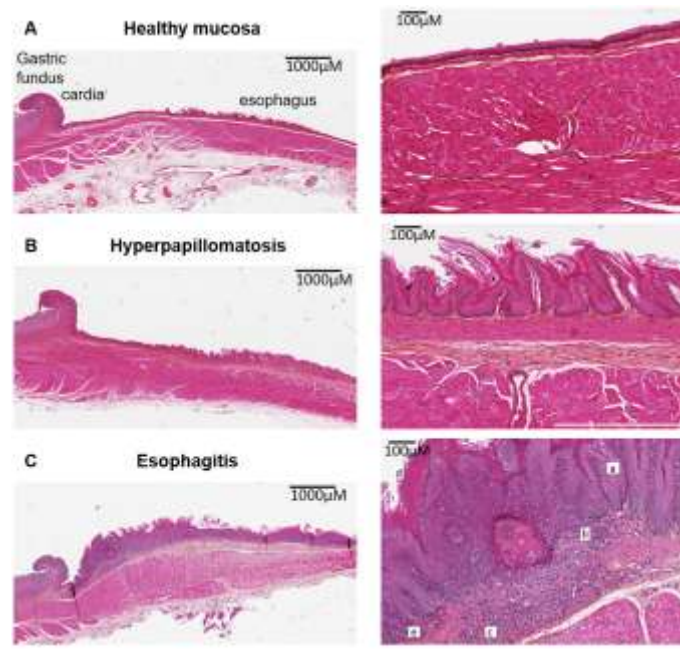
Lésions oesophagiennes

Dosage des acides biliaires dans l'estomac



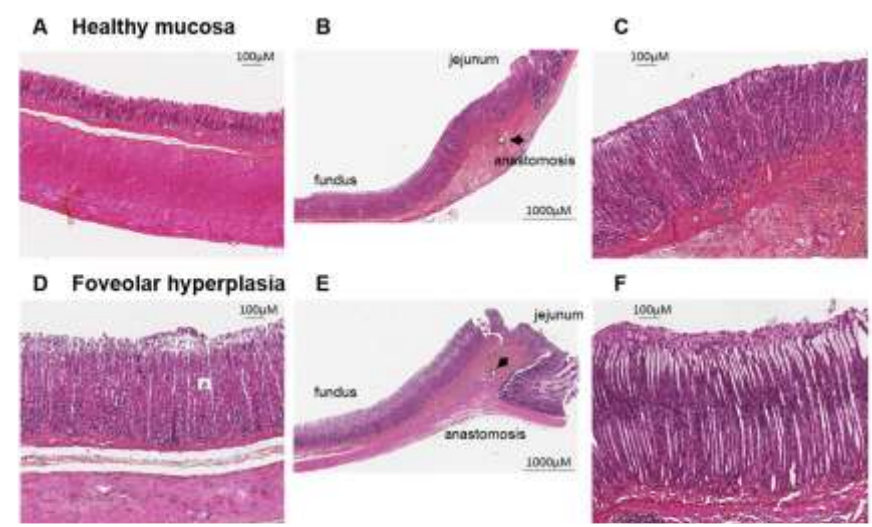
Lésions gastriques

Lésions oesophagiennes



Rat 30 semaines = humain 20 ans

Lésions gastriques



Siebert *et al.* Scientific Report 2020

Jouer sur la longueur de l'anse permet de maintenir les améliorations métaboliques tout en limitant les risques de lésions gastriques et œsophagiennes liées aux reflux



L. Ribeiro

YOMEGA 2



T Pogoshyan

Quels risques de lésions après Sleeve ?

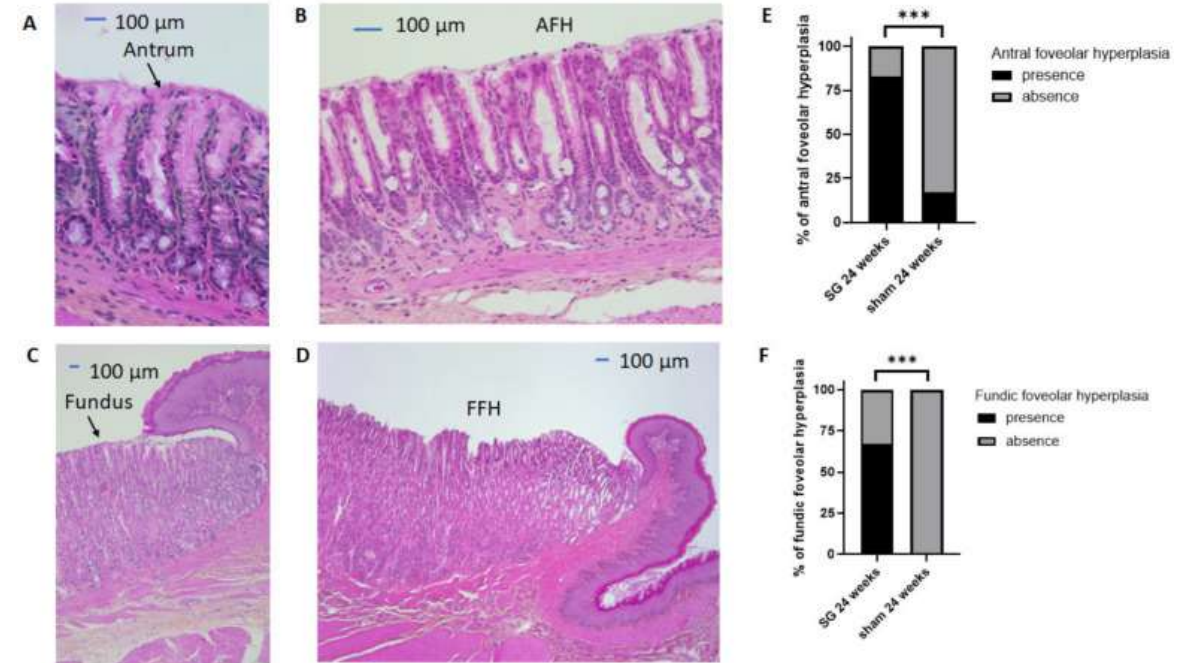
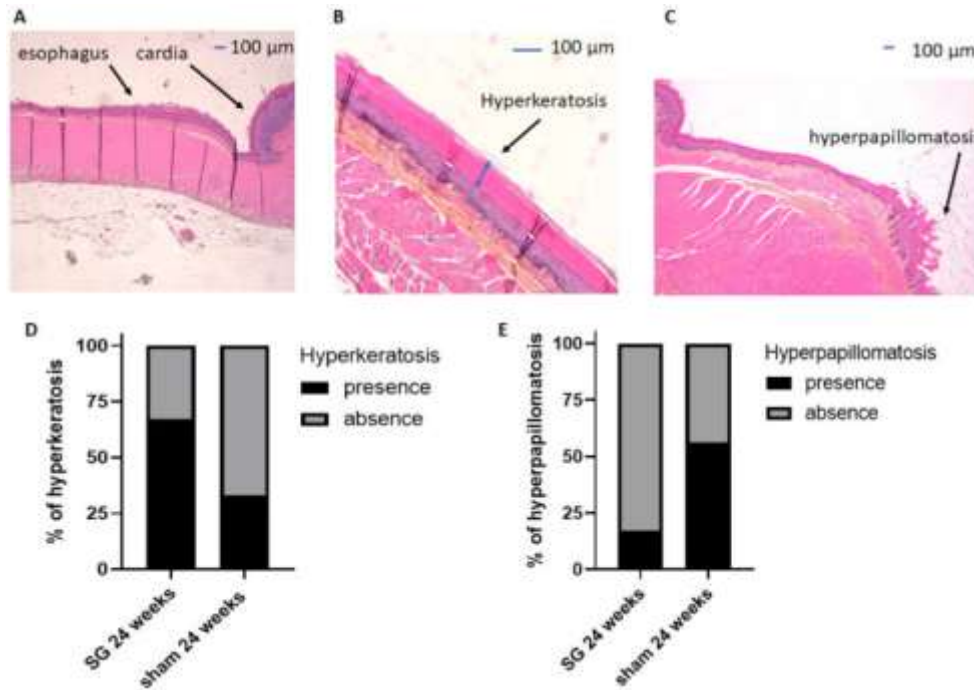


M Coupaye



L Ribeiro

Rat 24 semaines = humain 15 ans



Coupaye *et al.* J. Clin. Med. 2023

Chez les rats, à long terme après Sleeve pas de lésions des muqueuses dans l'œsophage mais plus de lésions dans les muqueuses gastriques

Chez l'humain, le suivi endoscopique entre 3 et 7 ans après Sleeve gastrectomie révèle une gastropathie réactive antrale mais pas d'œsophage de Barrett

Coupaye *et al.* Obes Surg. 2023

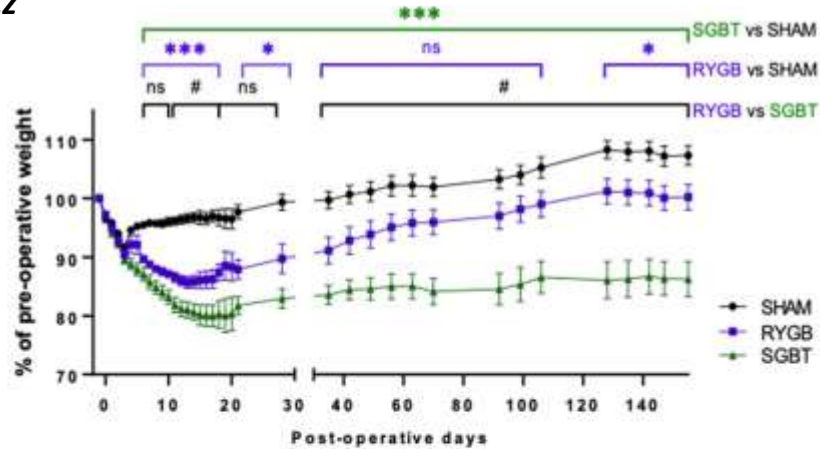


A Willemetz

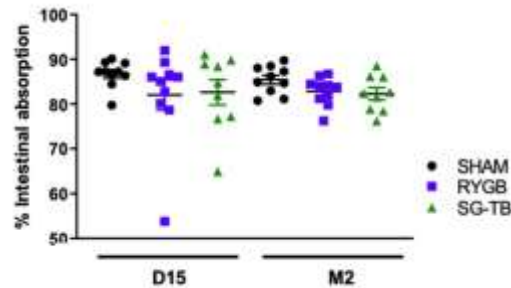
La sleeve gastrectomie avec bipartition du transit est-elle une alternative au bypass ?

Rat 24 semaines = humain 15 ans

Poids



Absorption intestinale



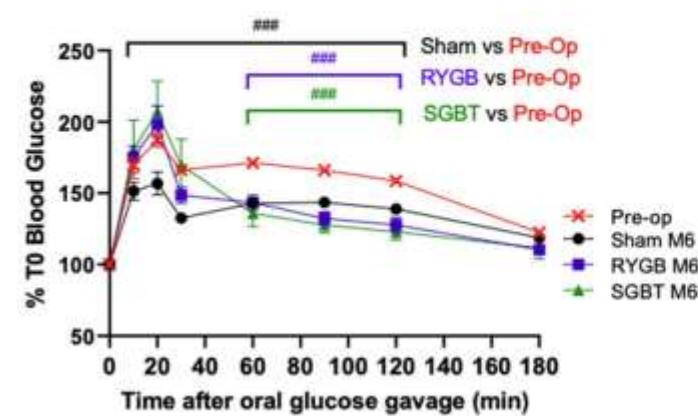
Chez le rat, la SG-TB permet une perte de poids plus importante et mieux maintenue dans le temps et une augmentation de la sécrétion d'insuline sans altérer l'état nutritionnel à long terme, par rapport au RYGB



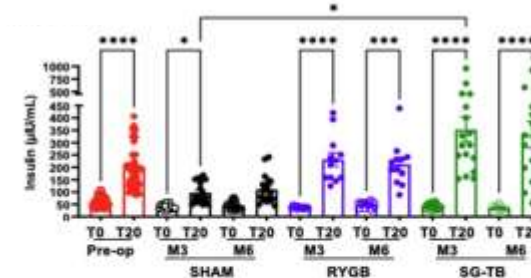
C Baratte

C Baratte *et al.* Obes Surg. 2023

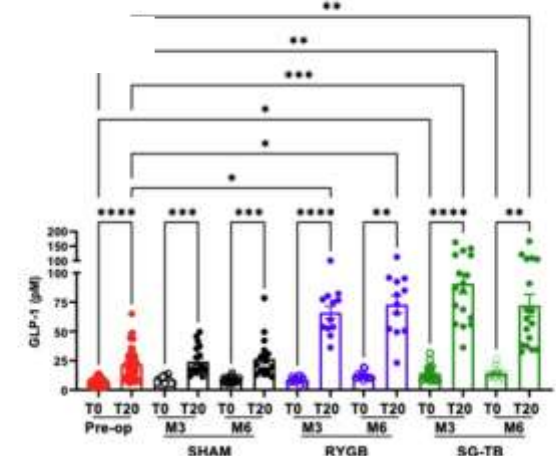
OGTT after 6 months



Insulin

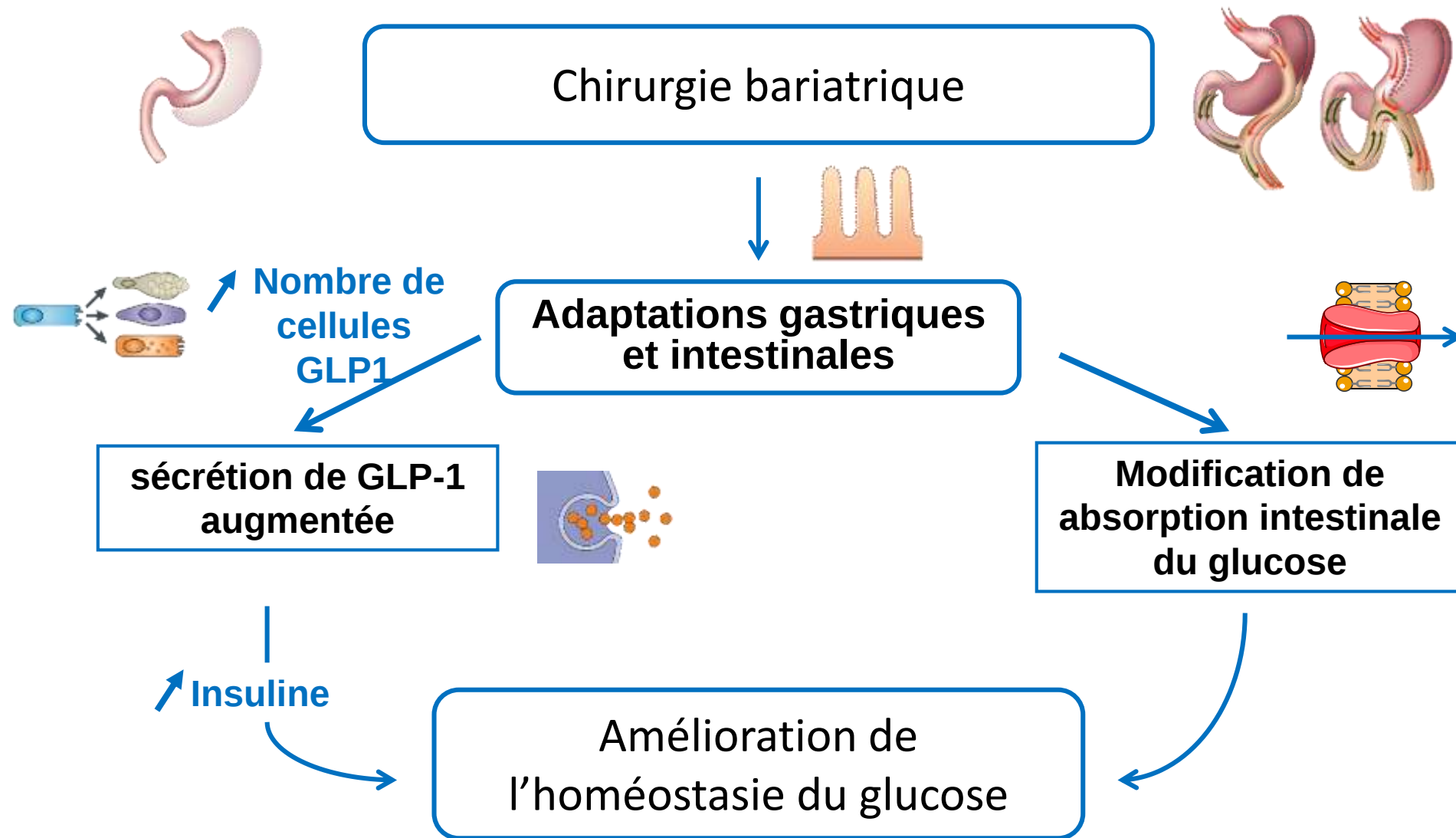


GLP-1



Etude BIPASS R Caiazzo, T Poghosyan

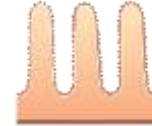
Conclusions



Conclusions



Chirurgie bariatrique



**Adaptations gastriques
et intestinales**



Reprise de poids

Prédire les adaptations intestinales pourrait
sans doute permettre une médecine plus
personnalisée

Conclusions

Le rat n'est pas un humain !

Prise alimentaire fragmentée, préférences alimentaires différentes

Quadrupède avec beaucoup de reflux gastrique et un épithélium kératinisé

Difficile d'avoir des grandes séries d'animaux

Cependant,
si on s'assure de valider les données chez l'humain en parallèle,
les modèles murins permettent d'apporter de nouvelles pistes
ou de tester des hypothèses assez facilement



Collaborations



Pr A Couvelard
Dpt d'anatomopathologie
Bichat

Pr N Kapel
Dpt de coprologie
fonctionnelle
La pitié Salpétrière



Pr R Lebtahi
Pr F Rouzet
Bichat & Beaujon
Dpt de médecine nucléaire



André Bado

Mélanie Hirlemann
Mélanie Garmon
Clément Baratte

Amélie Vaugrente
Anne Charlotte Jarry
Jean Baptiste Cavin

Hounayda Shahrour
Alexandra Willemetz

Les chirurgien.ne.s

Dr Johanne Le Beyec-Le Bihan, Biochimie (Pitié-Salpétrière)
Dr Séverine Ledoux, Exploration fonctionnelle (Louis-Mourier)
Pr Claire Carette, Nutrition (HEGP)

Pr David Moszkowicz, chirurgie viscérale (Louis Mourier)
Pr Tigran Poghosyan, chirurgie viscérale (Bichat)
Dr Lara Ribeiro-Parenti, chirurgie viscérale (Bichat Beaujon)

Dr Lionel Rebibo, chirurgie viscérale (HEGP)

Dr Muriel Coupaye, Exploration fonctionnelle (Louis-Mourier)

Pr Simon Msika, chirurgie viscérale (Louis Mourier, Bichat)
Pr Jean Pierre Marmuse chirurgie viscérale (Bichat)

Financements

Société
francophone
du
diabète



afc
Association Française
de Chirurgie



SNFGE

anr

agence nationale
de la recherche

AU SERVICE DE LA SCIENCE

Fondation de l'Avenir
Accélérons la recherche en santé

