

2 0 1 7

2^{ème}

JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN



www.aphc.info



ACIDES BILIAIRES ET OBESITÉ

La concentration post-prandiale des acides biliaires est modifiée après la chirurgie bariatrique et est associée à la perte de poids et à l'amélioration du métabolisme du glucose chez les sujets humains obèses

L.Parlati, F. Ferri, E. Poli, F. Leonetti, D. Capoccia, G. Silecchia, M. Ståhlman, A. Molinaro, S. Ginanni Corradini, F.Bäckhed

Service de Gastroentérologie, Département de Médecine Clinique, Université Sapienza de Rome. Italie

Laboratoire Wallenberg, Académie Sahlgrenska, Université de Göteborg. Suède

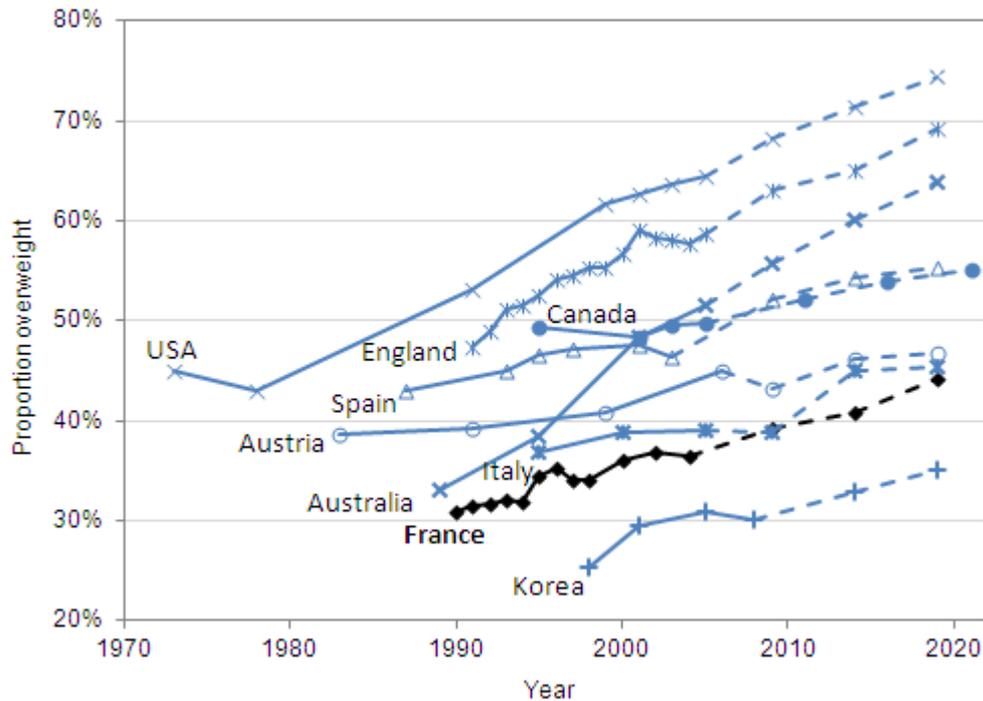


SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

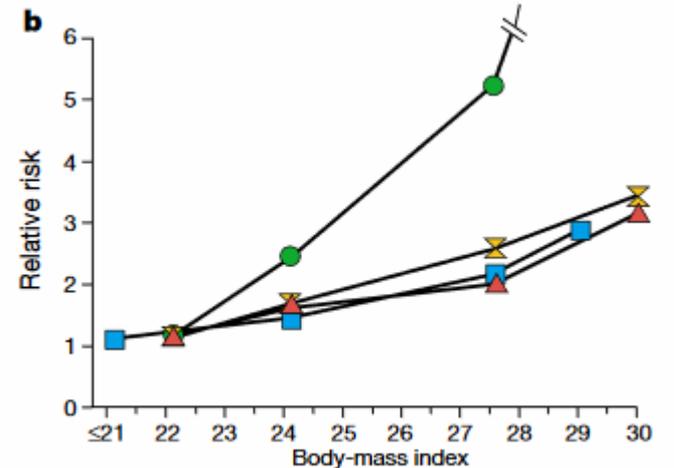
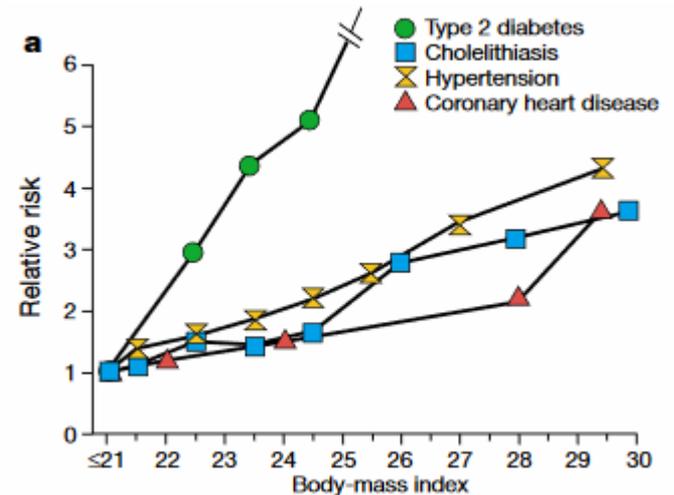


**UNIVERSITY OF
GOTHENBURG**

L'obésité: un problème de santé publique

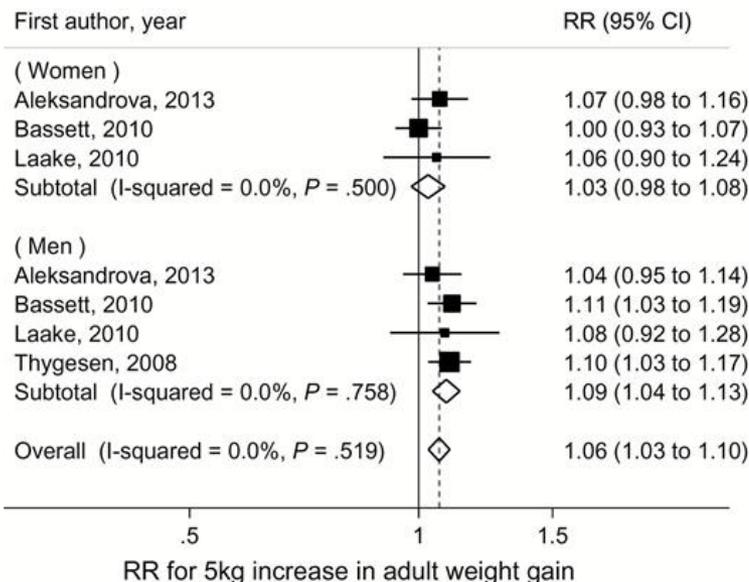


- Les taux d'obésité en France sont parmi les plus bas de l'OCDE, mais ont augmenté de façon constante
- Environ 1 personne sur 10 est obèse en France, et près de 40% sont surpoids (y compris obèse)
- Les projections de l'OCDE indiquent que les taux de surpoids augmenteront de 10% supplémentaires en dix ans

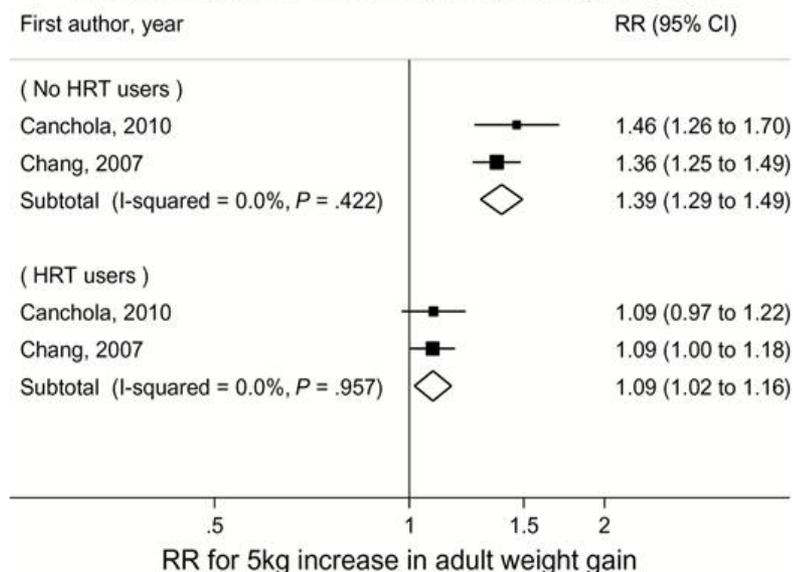


Adult Weight Gain and Adiposity-Related Cancers: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Observational Studies

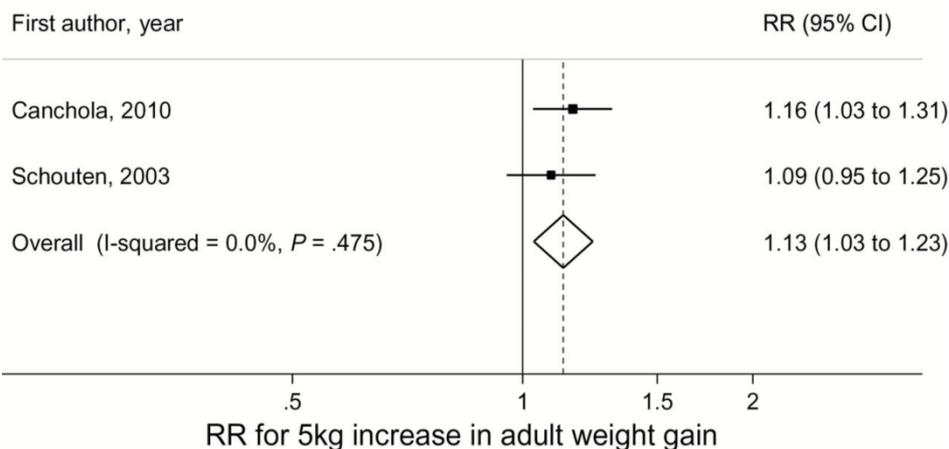
Colon cancer by sex



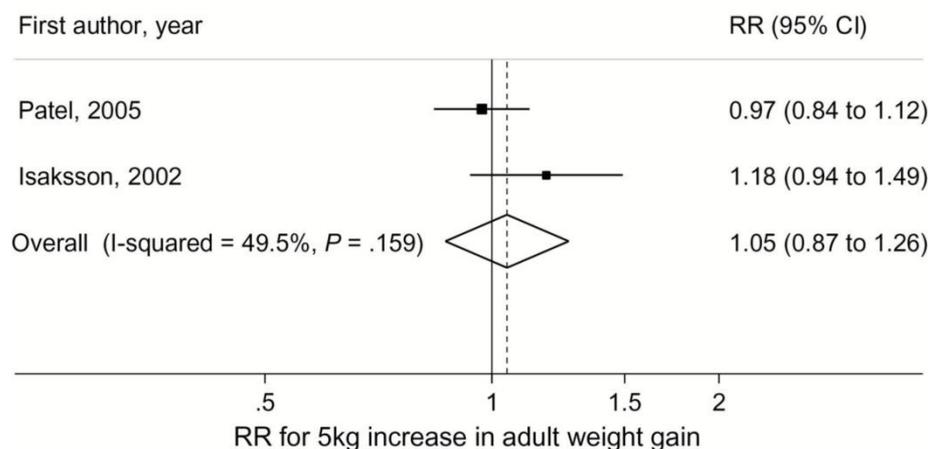
Postmenopausal endometrial cancer by HRT use



Postmenopausal ovarian cancer



Pancreatic cancer



Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes

- ✓ La chirurgie bariatrique a montré une efficacité non seulement sur la réduction du poids, mais aussi sur l'amélioration des paramètres métaboliques.
 - Traitement antihypertenseur réduit ou interrompu chez 70% des patients recevant un traitement médical, 80% de ceux ayant subi un bypass gastrique et 85% de ceux qui ont eu une diversion bilio-pancréatique
 - Normalisation du cholestérol chez 27% des patients ayant reçu un traitement médical et chez 100% des patients ayant subi une chirurgie bariatrique
 - Rémission du diabète chez 75% de ceux ayant eu un bypass gastrique et 95% de ceux qui ont eu une diversion bilio-pancréatique

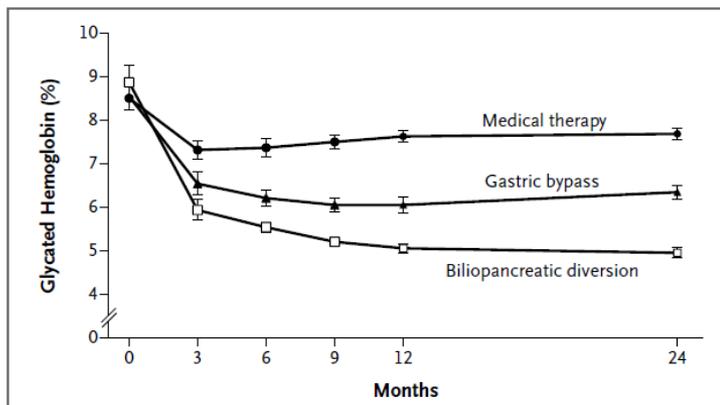
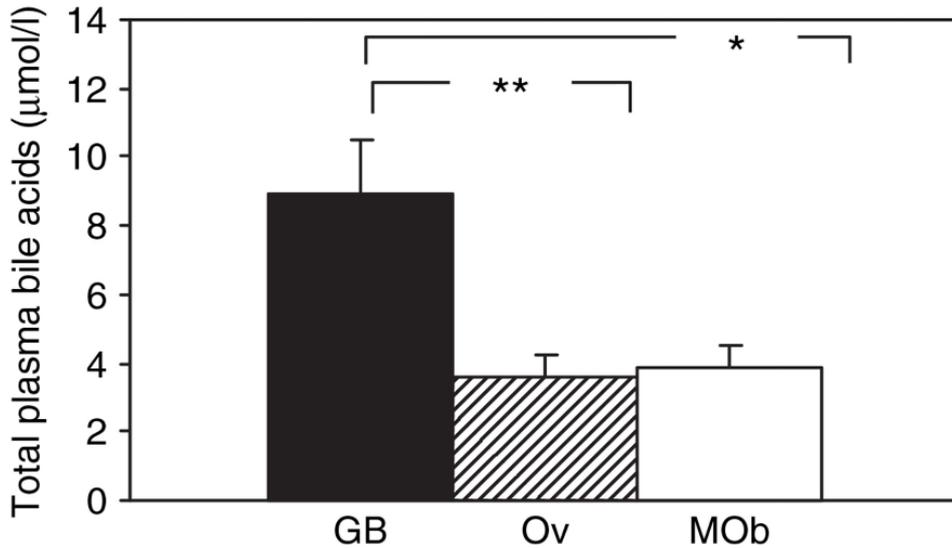


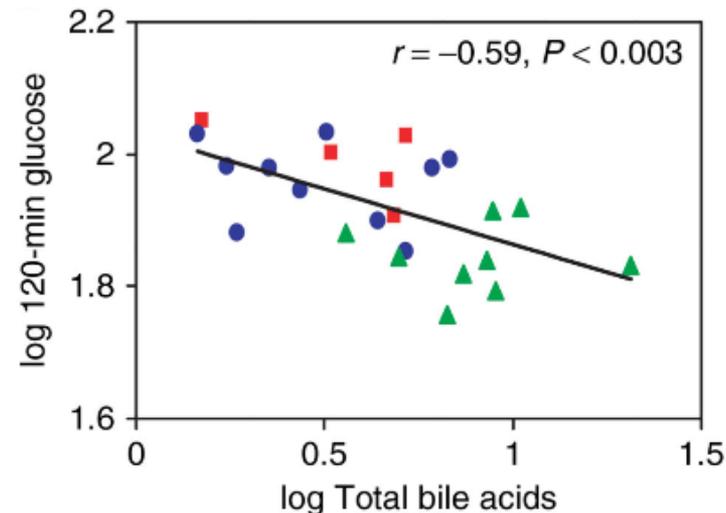
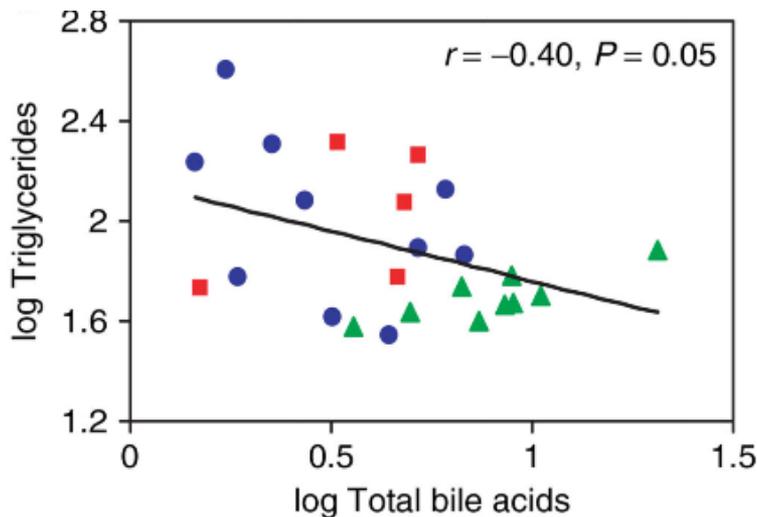
Figure 2. Glycated Hemoglobin Levels during 2 Years of Follow-up.

L'IMC pré-opératoire et la perte de poids ne prédisent pas l'amélioration de l'hyperglycémie après la chirurgie bariatrique

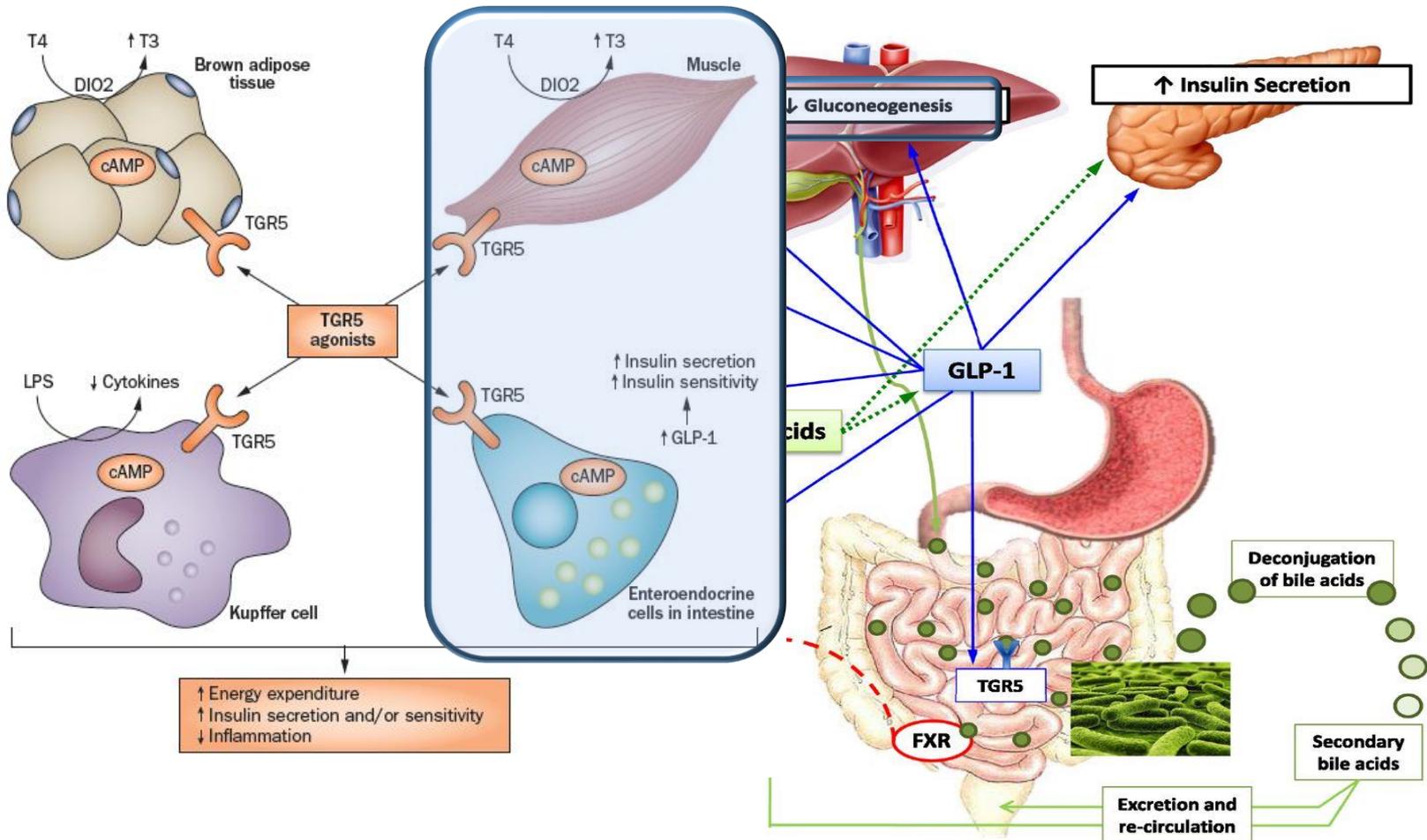
Serum Bile Acids Are Higher in Humans With Prior Gastric Bypass: Potential Contribution to Improved Glucose and Lipid Metabolism



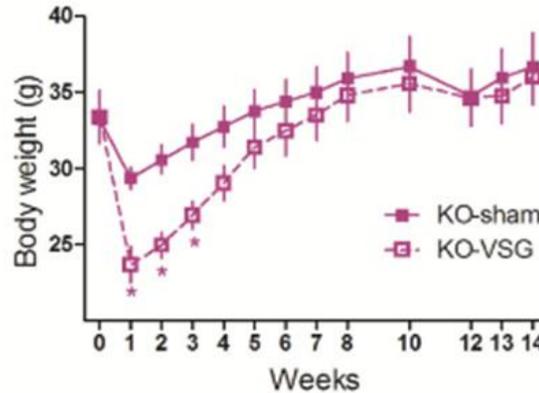
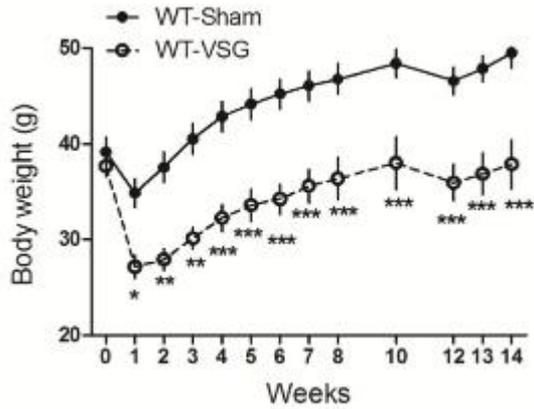
➤ Les acides biliaries totaux sont augmentés suite à un bypass gastrique Roux-en-Y (GB) par rapport aux contrôles ajusté sur l'IMC postopératoire [surpoids (Ov)] et pour l'IMC préopératoire [obésité morbide (MOb)]



Gut-brain-liver axis

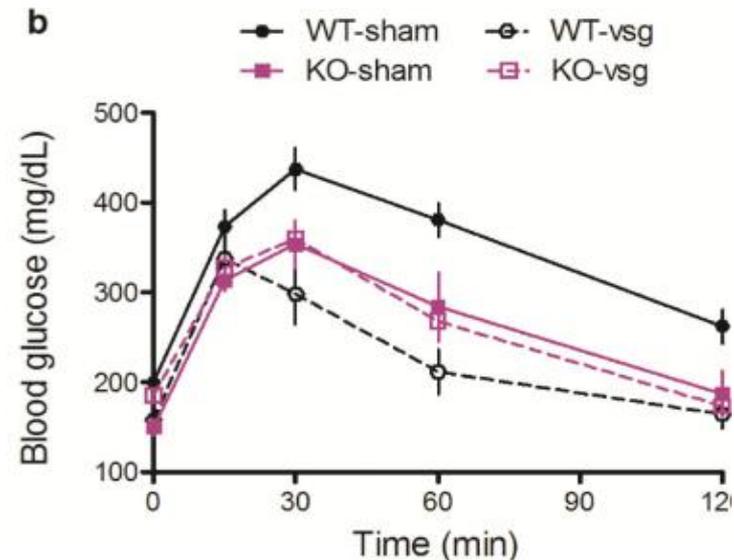
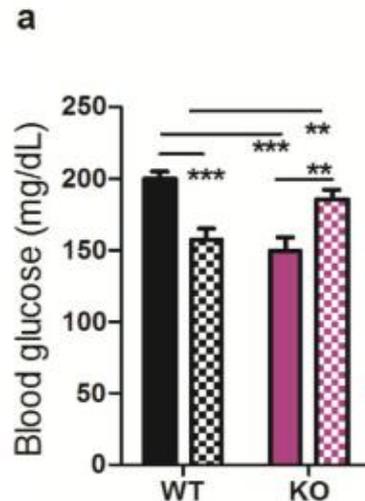


FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy



➤ La perte de poids suis maintien chez le souris WT-VSG par rapport aux contrôles shame-WT, alors que les souris KO-VSG reprennent le poids initialement perdu

- Les souris WT après VSG ont une réduction de la glycémie à jeun, alors que chez KO elle est augmentée
- Parmi les souris WT, VSG améliore la glycémie pendant TTOG
- Chez les souris KO, la tolérance au glucose après VSG est superposable aux souris shame-operated



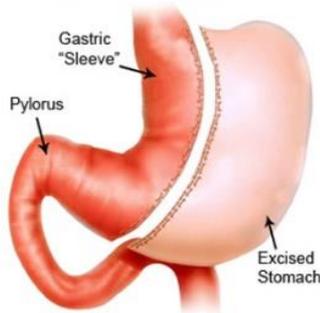
Objectif

Evaluer l'influence du changement post-prandial des acides biliaires (AB) sériques après sleeve gastrectomy (SG) sur

- ✓ **la perte de poids**
- ✓ **le métabolisme du glucose**

Méthodes

Population n=43



Sleeve gastrectomy (SG)
(technique de Gagner)

La concentration des AB a été mesurée par
spectrométrie de masse

Inscription:

- Test oral avec 75 g de glucose (TTOG)
 - Test oral avec 250 ml d'Oxepa® (TTOL)
- (Échantillonnage du sang à 0, 90 et 120 minutes)

6 mois après la SG:

- Test oral avec 75 g de glucose (TTOG)
 - Test oral avec 250 ml d'Oxepa® (TTOL)
- (Échantillonnage du sang à 0, 90 et 120 minutes)

Caractéristiques démographiques et métaboliques de la population

	Population (n= 43)
Age, ans	35 (29-49)
Sexe, F	35 (81.4%)
IMC, Kg/m ²	42.4 (38.4-50.8)
Hypertension, oui	17 (39.5%)
Dyslipidémie, oui	17 (39.5%)
Cholesterol total, mg/dl	185 (164-202)
Cholesterol HDL, mg/dl	49 (40-58)
Triglycérides, mg/dl	119 (90-174)
Diabète, oui	7 (16.3%)
Tolérance au glucose altérée, oui	10 (23.3%)
HOMA-IR >4, oui	11 (25%)
HbA1c, %)	5.3 (5.1-5.8)
Au moins deux caractéristiques du syndrome métabolique en plus de l'obésité, oui	11 (25.6%)

Les données sont exprimées en médiane (IQR) pour les variables continues ou en pourcentage pour les catégoriques

Résultats

Effets de la SG sur:

- 1. Poids et caractéristiques du syndrome métabolique dans la population étudiée**

Changement de poids et caractéristiques du syndrome métabolique six mois après SG

	Avant SG	6 mois après SG	p
IMC, Kg/m ²	42.4 (38.4-50.8)	31.8 (28.9-35.9)	<0.001
Poids, Kg	117 (107-137.6)	87.2 (81.6-101)	<0.001
Tension artérielle systolique , mmHg	130 (120-140)	120 (110-120)	0.002
Tension artérielle dyastolique , mmHg	80 (70-90)	75 (70-80)	0.011
Cholesterol total, mg/dl	185 (164-202)	189 (171-204)	0.695
Cholesterol LDL, mg/dl	108 (88-125)	114 (97-131)	0.088
Cholesterol HDL, mg/dl	49 (40-58)	52 (47-61)	<0.001
Triglycérides, mg/dl	119 (90-174)	86 (72-104)	<0.001
Glycémie, mg/dl	92 (86-101)	81 (74-86)	<0.001
Insulinémie, mcUI/ml (n=30)	14.9 (10.8-21.9)	5.6 (4.1-10.0)	<0.001
Peptide C, ng/ml (n=31)	3.9 (2.8-5.6)	2.6 (2.3-3.2)	<0.001
HbA1c, % (n=37)	5.3 (5.1-5.8)	5 (4.7-5.2)	<0.001
HOMA index	3.14 (3-4.9)	1.06 (0.9-2.6)	<0.001
Diabète, yes	7 (16.3 %)	1 (2.3%)	0.031
Tolérance au glucose altérée, oui	10 (23.3%)	2 (4.7%)	<0.001
ALT, UI/ml	25 (18-39)	12 (10-16)	<0.001
AST, UI/ml	24 (17-27)	15 (13-17)	<0.001

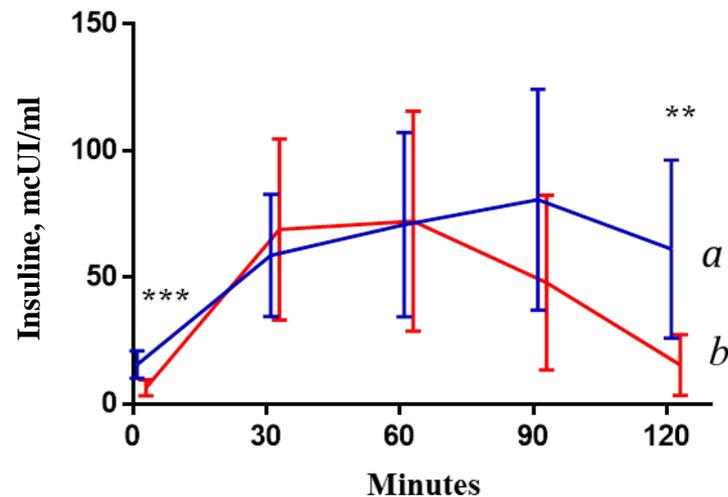
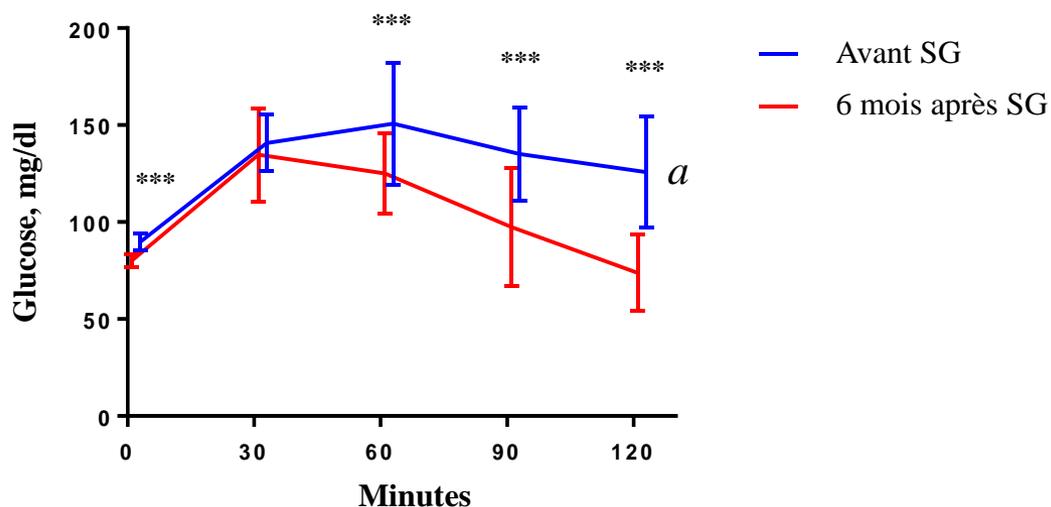
Les données sont exprimées en médiane (IQR) pour les variables continues ou en pourcentage pour les catégoriques, Wilcoxon test

Résultats

Effets de la SG sur:

- 1. Poids et caractéristiques du syndrome métabolique dans la population étudiée**
- 2. Métabolisme du glucose après TTOG dans la population étudiée**

SG améliore le métabolisme du glucose



AUC avant SG

AUC 6 mois après SG

p

15435 (13485-18480)

12690 (10455-15855)

<0.001

AUC avant SG

AUC 6 mois après SG

p

6876 (5104-11262)

6079 (3580-7515)

0.220

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n= 31

*** = p <0,001 6 mois après SG comparativement aux pré-opérateurs

a = p <0,001 par rapport au T0 avant SG

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 28

*** = p <0,001 6 mois après SG comparativement aux pré-opérateurs

** = p <0,01 6 mois après SG comparé aux pré-opérateurs

A = p <0,001 par rapport au T0 avant SG

B = p <0,01 par rapport au T0 après SG

Résultats

Effets de la SG sur:

- 1. Poids et caractéristiques du syndrome métabolique dans la population étudiée**
- 2. Métabolisme du glucose après TTOG dans la population étudiée**
- 3. AB après TTOL dans la population étudiée**

AUC des concentrations sériques des AB pendant le TTOL avant et après SG

	AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
Totaux	173644.8 (137773.9-254329.3)	275060.9 (173072.2-497162.9)	0.002
C4	29938.3 (19954.3-47855.4)	12560.4 (5849.9-28147.4)	<0.0001
AC	5851.9 (2131.1-20027.6)	4713.4 (2247.2-10555.1)	0.181
AGC	16405.9 (11536.5-31631.9)	16277.8 (8681.2-28884.2)	0.301
ATC	3796.3 (1455.1-7616.4)	2436.6 (1031-4407.9)	0.048
ACDC	18588.4 (4532.1-25763.4)	14744.8 (7360.9-23312.4)	0.784
AGCDC	55866.3 (38038.1-86738.2)	90843.8 (47002.4-112755.7)	0.059
ATCDC	10051.4 (4208.8-14350.9)	9384.1 (5006.9-13065.3)	0.605
ADC	16925.8 (10596.6-30305.2)	19765.4 (14478.8-40123.6)	0.107
AGDC	19539.5 (10238.6-27114.6)	25661.2 (11080.7-46859.8)	0.224
ATDC	4535.5 (2158-5886.1)	3329.6 (1664.5-7113.2)	0.330
ALC	799.5 (506.4-1189.7)	861.5 (695.1-3263.4)	0.015
AGLC	1109.7 (789.2-1921.1)	3139.4 (971.9-6692.5)	0.005
ATLC	252.8 (119.9-511.1)	392.3 (205.7-701.8)	0.107
AUDC	2870.4 (1176.4-5130.9)	5200.9 (1562.2-46798.3)	0.029
AGUDC	11262.2 (4021.5-13708.5)	21863.6 (7192.8-183408.1)	0.018
ATUDC	799.9 (543.8-1382.8)	998 (209.9-5179.5)	0.584
AIsoUDC	9139.9 (3222.7-19281.1)	10875.1 (6726.9-44889.7)	0.101

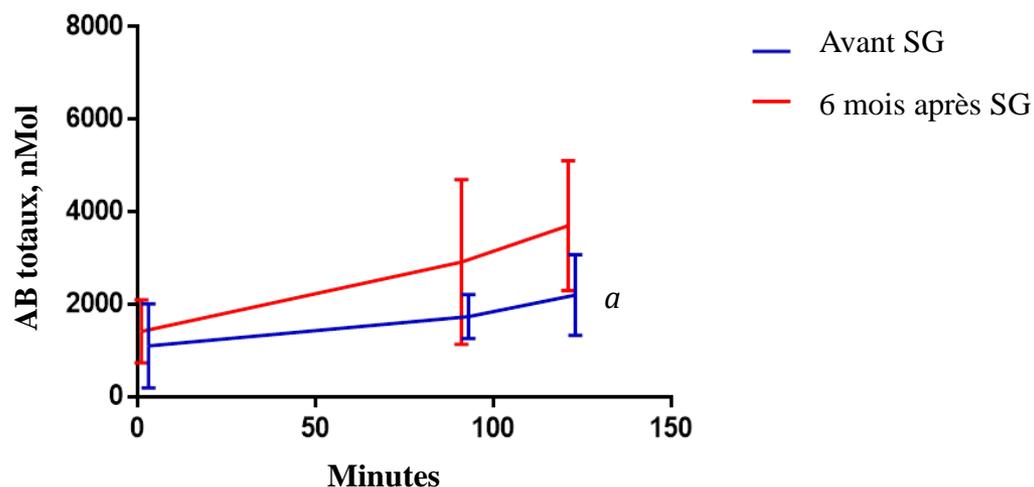
Résultats

Effets de la SG sur:

- 1. Poids et caractéristiques du syndrome métabolique dans la population étudiée**
- 2. Métabolisme du glucose après TTOG dans la population étudiée**
- 3. AB après TTOL dans la population étudiée**
- 4. AB après TTOL selon la réponse clinique à la SG**

La perte de poids après SG est influencée par le changement de la concentration sérique des AB lors d'un repas gras

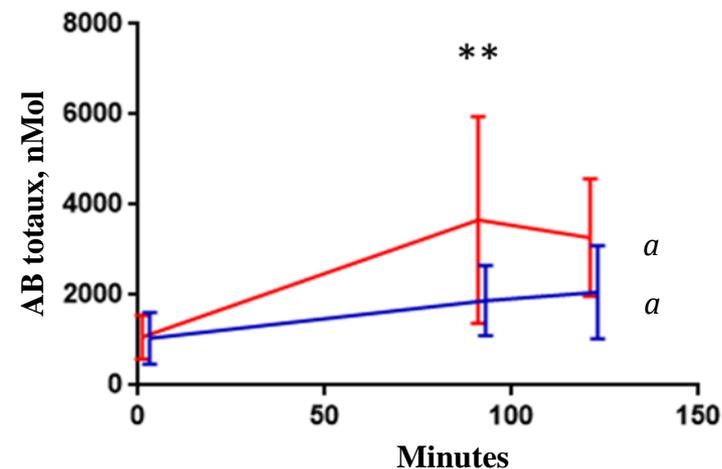
Perte de poids < médiane



AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
182876.2 (142030.5-223285.2)	238670.6 (182744.1-523977.7)	0.069

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 8
a = p < 0,05 par rapport au T0 avant SG

Perte de poids > médiane

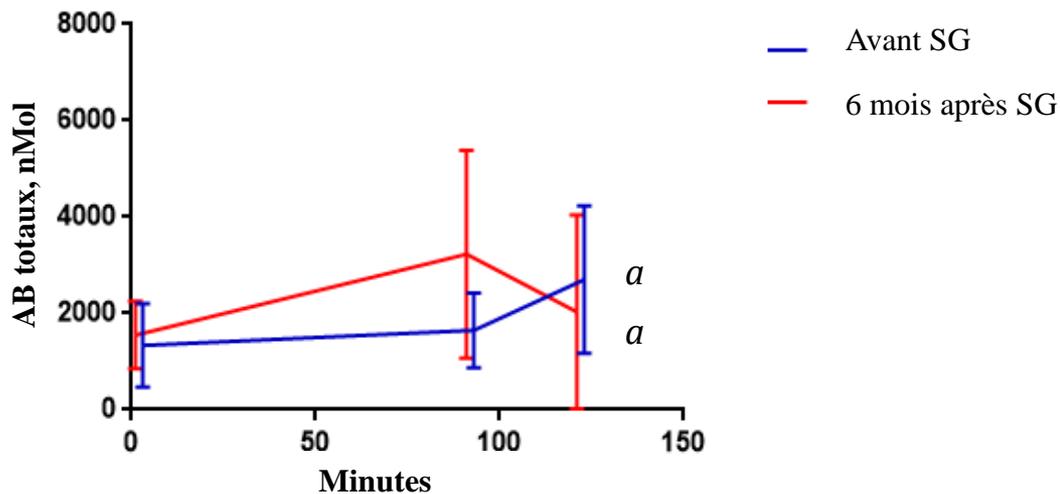


AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
173644.8 (135325.1-259974.4)	299316.8 (151314.5-497162.9)	0.011

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 15
** = p < 0,01 6 mois après SG comparé aux pré-opératoires
a = p < 0,01 par rapport au T0 avant et après SG

L'amélioration de HbA1c après SG est influencée par le changement de la concentration sérique des AB lors d'un repas gras

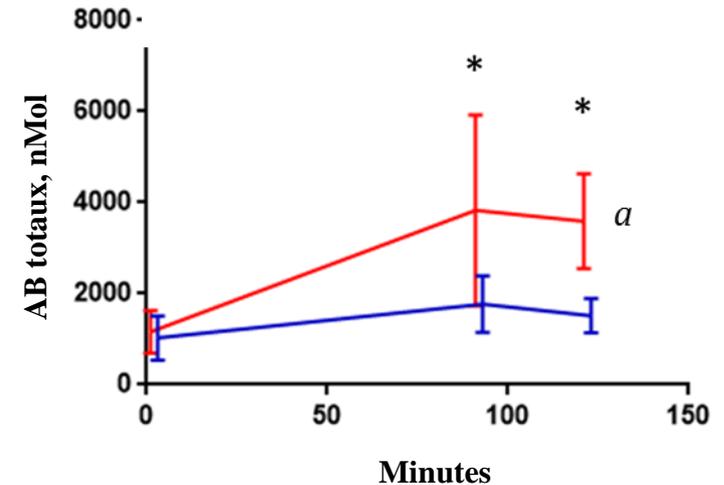
Réduction de HbA1c < médiane



AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
219310.1 (111475.1-287174.1)	260987 (154398.3-611641.3)	0.155

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 11
a = p < 0,01 par rapport au T0 avant et après SG

Réduction de HbA1c > médiane



AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
165500.6 (137161.7-216806.9)	316884 (200118.8-50135.7)	0.017

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 12
* = P < 0,05 6 mois après SG comparativement au pré-opérateurs
A = p < 0,05 par rapport au T0 après SG

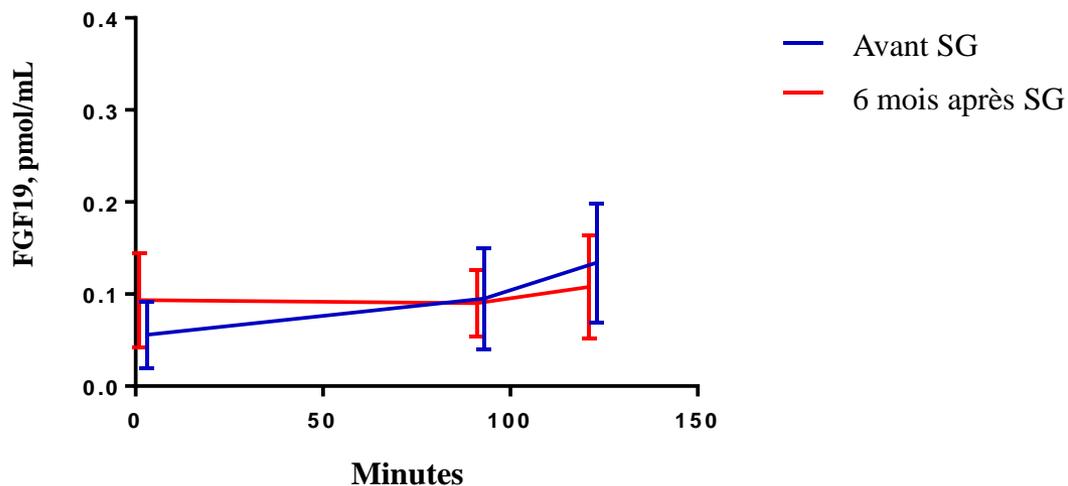
Résultats

Effets de la SG sur:

- 1. Poids et caractéristiques du syndrome métabolique dans la population étudiée**
- 2. Métabolisme du glucose après TTOG dans la population étudiée**
- 3. AB après TTOL dans la population étudiée**
- 4. AB après TTOL selon la réponse clinique à la SG**
- 5. Activation de FXR**

La réduction des niveaux d'HbA1c après SG est influencée par les niveaux de FGF19 pendant la stimulation d'un repas gras

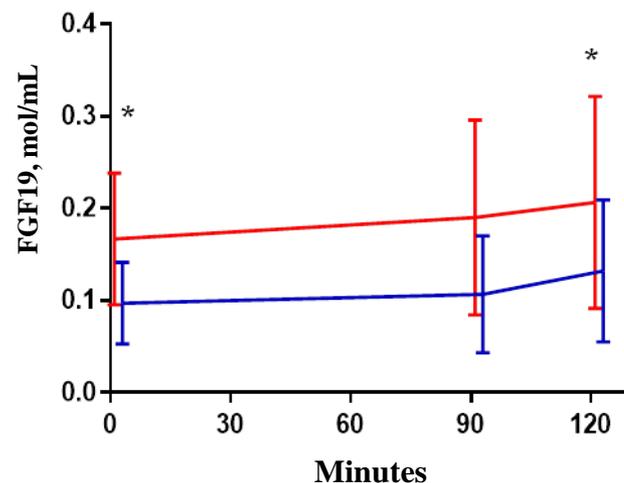
Réduction de HbA1c < médiane



AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
9.7 (4.8-17.2)	10.21 (7.3-17.3)	0.534

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 11
a = p < 0,05 par rapport au T0 avant SG

Réduction de HbA1c > médiane



AUC avant SG	AUC 6 mois après SG	p
13.9 (8-19.8)	16.5 (13.6-32.4)	0.093

Les données sont exprimées en médiane (IQR); n = 10
* = P < 0,05 6 mois après SG comparativement aux pré-opérateurs

Conclusions

- ✓ **Six mois après SG, les patients présentant des taux supérieurs d'acides biliaires sériques post-prandiaux ont les meilleurs résultats à la fois en termes de réduction du poids et d'amélioration du métabolisme du glucose**
- ✓ **Un tel effet métabolique pourrait être médié par l'interaction des AB avec FXR en libérant FGF19**

En cours d'étude

Les développements futurs de notre étude seront:

- ✓ **Etude du microbiote intestinal**
- ✓ **Métabolisme de TGR5**

Perspectives futures

- ✓ **Un traitement oral par acides biliaires synthétiques pourrait remplacer efficacement l'intervention chirurgicale chez les patients qui ne peuvent pas être candidats à la chirurgie bariatrique**
- ✓ **La modulation pharmacologique de l'expression des gènes de la gluconéogenèse apparaît comme une possibilité intéressante pour le traitement du diabète de type 2**
- ✓ **La possible identification d'un microbiote « lean profile » pourrait être une indication à effectuer des essais cliniques sur l'administration de prébiotiques ou probiotiques pour traiter l'obésité**

