



HAL
open science

Effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoparticules riches en triglycérides (LRT) chez les patients obèses, diabétiques de type 2

Anastasia Calabrese

► To cite this version:

Anastasia Calabrese. Effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoparticules riches en triglycérides (LRT) chez les patients obèses, diabétiques de type 2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02048200

HAL Id: dumas-02048200

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02048200>

Submitted on 25 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté
de Médecine**

Aix*Marseille Université

**Effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoparticules
riches en triglycérides (LRT) chez les patients obèses,
diabétiques de type 2.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 16 Octobre 2018

Par Madame Anastasia CALABRESE

Née le 15 octobre 1989 à Nancy (54)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VALERO René

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) BELIARD Sophie

Directeur

Madame le Docteur (MCU-PH) BOULLU-CIOCCA Sandrine

Assesseur

Madame le Docteur MARANINCHI Marie

Assesseur



**Faculté
de Médecine**

Aix*Marseille Université

**Effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoparticules
riches en triglycérides (LRT) chez les patients obèses,
diabétiques de type 2.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 16 Octobre 2018

Par Madame Anastasia CALABRESE

Née le 15 octobre 1989 à Nancy (54)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VALERO René

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) BELIARD Sophie

Directeur

Madame le Docteur (MCU-PH) BOULLU-CIOCCA Sandrine

Assesseur

Madame le Docteur MARANINCHI Marie

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS:

Remerciement au Professeur Valéro:

Cher Professeur, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie également pour votre aide à la réalisation de ce travail et de m'avoir fait confiance en me proposant un poste d'assistante dans votre service.

Vous trouverez ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Remerciement au Docteur Béliard:

Cher Docteur, je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, merci de ton soutien et de tous les conseils avisés que tu m'as apportés. Merci également de m'accueillir au sein de votre équipe.

Remerciement au Docteur Boullu:

Cher Docteur, je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Merci de l'intérêt que tu portes à mon travail et merci de ce que tu m'as appris au cours du stage à tes côtés.

Remerciement au Docteur Maraninchi:

Cher Docteur, je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Merci d'avoir encadré mon travail de master et merci de tous les conseils et de ton aide dans la réalisation de cette thèse.

Je souhaite tout d'abord remercier ma mère, qui m'a portée tout au long de mes études médicales et qui m'a transmis sa force et son amour de la vie. Je te remercie pour ta douceur et tes conseils permanents. Je n'aurais pas pu aller aussi loin sans ton soutien.

Je remercie aussi mon père qui m'a donné la motivation nécessaire pour réussir ma première année de médecine et qui m'a encouragé dans mes études médicales. Merci pour tes marques d'attention permanentes.

Je remercie ma sœur jumelle, ma moitié, avec qui j'ai partagée tous les moments importants de ma vie. Le seul qui manquera à la liste sera celui de la thèse. En revanche, je ne te remercie pas d'être partie trop loin pour ton internat et pendant trop longtemps. Heureusement, cette période touche à sa fin. J'ai hâte de te retrouver et de t'aider à organiser les futurs événements heureux qui sont au programme. Je remercie aussi Hugo de rendre ma sœur heureuse tous les jours, je te remercie pour ta bonne humeur et ta motivation à organiser pleins de choses.

Je remercie Adélaïde, ma petite sœur pour son amour sans faille. Ne change pas mon cœur.

Je remercie Anselme et Camille, pour tous les bons moments passés avec eux, tous ces instants de rigolades et leur humour cynique, qui sont un pur bonheur quand on est tous ensemble. Je sais que vos études n'ont pas toujours été simples mais vous vous en êtes remarquablement sortis. Bravo!

Je remercie Théo qui me rend tellement heureuse. Merci pour la patiente dont tu fais preuve chaque jour avec moi, pour ton calme et ton positivisme. Tout ce que nous avons entrepris ensemble n'est que bonheur. Je te remercie de m'avoir supporté et soutenu toute cette année qui n'a pas été facile. Merci à mon fils, Lisandre, qui remplit ma vie de merveilles et m'a permis de prendre du recul sur cette longue année de travail. Je vous aime.

Je remercie toute ma famille, mes grands-parents, mes oncles et tantes et tous mes cousins-cousines pour les voyages d'été que nous avons partagés et les nombreuses fêtes où nous nous sommes retrouvées. C'est toujours avec grand plaisir que je savoure ces instants avec vous.

Je remercie ma belle-famille, Enri, Béatrice, Claire et Simon pour leur soutien, leur gentillesse et toutes leurs marques d'attention au cours de cette année difficile. Les futures années à venir vont être encore riches de beaux moments passés ensemble.

Je remercie Marine et Cindy, qui m'ont accompagnée depuis le collège, le lycée puis enfin à la faculté de médecine. A tous ces beaux moments que nous avons partagés (le PIJ, toutes les vacances passées ensemble du lac d'Aiguebelette jusqu'au Maroc en passant par le Burkina Faso). Un voyage remarquable qui nous a fait grandir.

Je remercie Fanny, Lucie, Thomas et Nabilah pour ces 5 années très remplies passées ensemble à Grenoble. A cette belle année au sein de la corpo, et toutes ses aventures partagées. A ce voyage inoubliable que nous avons fait au Nicaragua. Je remercie aussi Chouch' pour nos premières rencontres un peu chaotiques et nos « engueulades » autour du jeu de tarot. Ce n'est pas simple de rencontrer quelqu'un avec un tempérament aussi proche du sien, mais maintenant que l'on a appris à se connaître, nos liens sont encore plus forts. Je remercie François d'avoir apaisé et rendu heureuse notre « lulette » et de lui avoir donné une magnifique petite fille.

Je remercie le SAIHM qui m'a permis de rencontrer des personnes exceptionnelles, motivées, intéressantes et dévouées aux autres. Je remercie Olivier qui a su nous coacher pendant 2 ans, malgré quelques points de désaccord. Je remercie Florence qui m'a aidée et soutenue dans l'organisation des choix de stages pendant 3 ans. Nous avons formé un bon binôme. Je remercie aussi Emeline et Barnabé, toujours souriants, accueillants et pleins d'initiatives. Je remercie Magali qui a supporté tous nos caprices pendant nos mandats et qui a su nous faire confiance. Je remercie aussi Isabelle, Justin, Davide, Ahmed, Anaïs, Edeline, Alizée et Malika.

Je remercie tous mes co-internes, Pauline pour notre premier choix passé ensemble dans le service du Pr Valéro. Clara et Flavia qui m'ont accueillie dans leur spécialité et m'ont soutenue jusqu'à la fin de mon internat. Martin pour sa bonne humeur et son humour permanent. Florian qui a fait un travail formidable pour que je puisse avoir les résultats de ma thèse.

Je remercie aussi Vincent et Léa pour ce choix inoubliable chez M. Raccah et notre « assistance » Marlène. Je remercie Rachel pour notre choix chez M. Brue, avec qui j'aurais aimé passer un peu plus de temps. Je remercie aussi Philippine, Manon, Marine, Adèle et Nicolas avec qui j'ai travaillé de façon indirecte.

Je remercie tous mes assistants, Pauline, Mélanie, Charlène, Marie et Thomas pour ce qu'ils m'ont appris tout au long de mon internat.

Je remercie tous les médecins qui ont été amenés à m'encadrer, pour leur soutien et leur apprentissage : Noémie, Audrey, Rachel, Catherine, Pr Dutour, Olivia, Bénédicte, Pr Raccah, Clémence, Sébastien, Marie-Françoise, Pauline, Pr Brue, Frédéric, Isabelle et Frédérique.

Je remercie tous les infirmiers du service des Pr Brue-Raccah pour la confiance qu'ils ont en moi et le travail que nous avons fait ensemble. Je remercie toutes les infirmières du service du Pr Valéro qui me donnent envie de venir travailler tous les matins. Je remercie aussi Francine pour son calme, sa douceur et son professionnalisme permanent. Je remercie Aline qui après m'avoir supportée chez Mr Brue va maintenant devoir encore me supporter deux années supplémentaires chez Mr Valéro.

Je remercie aussi Jeanine, qui m'a tout appris et a été comme une deuxième mère pour moi au cours de mon année de master 2. Merci pour ta patience, ta gentillesse et toute la pédagogie dont tu as su faire preuve avec moi.

Table des matières

Introduction	2
L'obésité	2
Le diabète de type 2	2
Chirurgie de l'obésité	3
Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) chez le sujet sain	4
Voie endogène	5
Dyslipidémie athérogène caractéristique des patients obèses diabétiques de type 2	6
Effet de la chirurgie bariatrique sur la dyslipidémie des patients obèses diabétiques	7
Objectif de ma thèse	8
Matériel et méthodes	9
Population	9
Critères d'inclusions	9
Déroulement de l'étude	10
Protocole se déroulant en milieu hospitalier	10
Protocole du laboratoire	11
Isolement de l'apoB48	12
Hydrolyse des protéines et dérivatisation des échantillons	13
Analyse au GC-MS/MS	14
Résultats	15
Caractéristiques de la population étudiée à jeun	15
Effets de la SG sur les paramètres lipidiques en phase post-prandiale	16
Exploration cinétique du métabolisme des LRT-apoB48	18
Discussion	20
Conclusion	22
Références	23
Annexe	26

Introduction

L'obésité

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme une accumulation excessive de graisse qui présente un risque pour la santé. Elle est définie par un indice de masse corporelle (IMC), correspondant au rapport de la taille sur le poids au carré, supérieur à 30 kg/m². Nous vivons actuellement une véritable épidémie mondiale d'obésité caractérisée par la présence de 7 millions de patients obèses en France en 2012 (1). Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité chez ces patients, dues notamment à une dyslipidémie pro-athérogène, avec une augmentation de 40% de la mortalité cardio-vasculaire pour chaque augmentation de 5 points d'IMC à partir d'un IMC supérieur à 25 kg/m² (2). Selon l'étude Obépi 2012, 17,6% des patients obèses sont hypertendus, 17,2% présentent une dyslipidémie et 5,8% un diabète. L'obésité et ses complications cardiovasculaires représentent donc un problème majeur de santé publique (1).

Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est défini par la présence de deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L ou une glycémie post-prandiale supérieure à 2 g/L associée à des signes cliniques (syndrome cardinal associant syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement, asthénie). L'insuline est fabriquée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'état d'insulino-résistance est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles, ce qui entraîne dans un premier temps un hyper-insulinisme compensatoire puis un épuisement des cellules bêta entraînant une diminution de cet hyper-insulinisme et l'apparition d'un diabète. En France, on compte plus de 3,3 millions de diabétiques en 2015 d'après l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire) (3) ce qui représente également un problème majeur de santé publique. Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, important à prendre en compte du fait de ses complications multiples (cardiaques, rénales, ophtalmologiques, neurologiques, vasculaires). La prévalence des complications cardio-vasculaires dans le diabète de type 2 est à l'origine de 30% des décès avec annuellement, près de 8 000 personnes amputées, plus de 12 000 personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde et près de 4 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale en 2011 (3).

La chirurgie bariatrique s'est développée de manière exponentielle depuis quelques années suite à un échec de la prise en charge médicale chez les patients présentant une obésité importante.

Chirurgie de l'obésité

Selon la haute autorité de santé (HAS), la chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaire, chez les patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou bien avec un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladie ostéo-articulaire invalidante, stéato-hépatite non alcoolique) ;
- après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois ; en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids (4).

Parmi les différentes techniques de chirurgie bariatrique, 3 sont plus fréquentes (figure 1) :

- L'anneau gastrique, technique restrictive pure, qui consiste à placer autour de l'estomac un anneau en silicone de diamètre ajustable
- La sleeve gastrectomie (SG), restrictive pure également, qui consiste en une réduction du diamètre de l'estomac par résection longitudinale des 2/3 de celui-ci;
- Le bypass gastrique (BP), technique à la fois restrictive et malabsorptive, qui consiste en la création d'une poche gastrique combinée à un court-circuit d'une partie de l'intestin grêle.

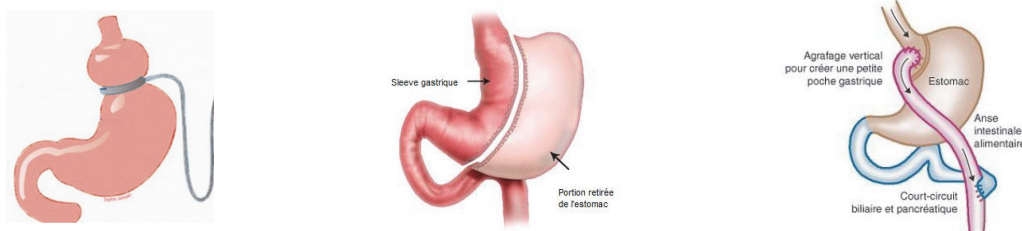


Figure 1 : Anneau gastrique (A), Sleeve gastrectomie (B) et Bypass gastrique (C).

Ces trois techniques ont prouvé leur efficacité en termes de perte de poids et d'amélioration des comorbidités, que ce soit l'hypertension artérielle, le diabète ou la dyslipidémie (5–8). En ce qui concerne l'amélioration de la dyslipidémie, les résultats sont différents en fonction des techniques de chirurgie bariatrique employées. Dans une précédente étude réalisée dans notre service, nous avons montré une diminution significative des VLDL (very-low density - lipoproteins) hépatiques après SG et BP mais une diminution significative des chylomicrons intestinaux uniquement après SG (9). Cependant les mécanismes qui entrent en jeu dans l'amélioration de ces paramètres lipidiques sont à l'heure actuelle mal connus. Afin d'expliquer ces variations, une étude du métabolisme lipidique à l'aide d'études cinétiques est nécessaire, afin de déterminer le taux de clairance et de production des lipoparticules après chacune de ces techniques de chirurgie bariatrique.

Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) chez le sujet sain

Les lipoprotéines

Les lipides sont hydrophobes et doivent être transportés au sein de lipoprotéines pour être véhiculés dans l'organisme notamment au niveau du plasma qui est un milieu hydrophile. Ces lipoprotéines sont composées d'un cœur hydrophobe (triglycérides (TG) et esters de cholestérol) et d'une membrane externe hydrophile (phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines). Elles assurent le transport des lipides au sein de l'organisme et sont classées selon leur densité de la moins importante à la plus importante. On en distingue 5 classes : les chylomicrons (CM avec la densité la plus faible), les very-low density-lipoproteins (VLDL), les low-density lipoproteins (LDL), les intermediate-density lipoproteins (IDL) et les high-density lipoproteins (HDL). Les LRT regroupent les CM d'origine intestinale et les VLDL d'origine hépatique. A l'inverse, les LDL et HDL sont riches en cholestérol (10–12).

Nous distinguons deux voies principales pour décrire le métabolisme des LRT :

Voie exogène ou voie entérohépatique ou voie alimentaire (figure 2)

Les chylomicrons (ou LRT-apoB48) sécrétés par les entérocytes notamment en période post-prandiale assurent le transport des lipides exogènes (venant de l'alimentation) vers les tissus puis le foie. Ils sont constitués à 95% de TG et une apolipoprotéine spécifique, l'apoB48, qui est présente en un exemplaire unique sur chaque chylomicron. L'assemblage des chylomicrons nécessite la présence de trois composants : les TG, une apoB48 et une enzyme : la MTP (microsomal triglyceride transfert protein). Les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL), libérant ainsi des acides gras libres qui seront captés par les tissus périphériques afin d'être stockés (tissu adipeux) ou utilisés comme source d'énergie (muscle, cœur). Ces particules appauvries en TG (les remnants de chylomicrons) vont ensuite être captées par le foie grâce au LDL-Récepteur (LDLR) notamment (10–12).

Voie endogène (figure 2)

Les VLDL (ou LRT-apoB100) fabriqués par le foie assurent le transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques. Leur apolipoprotéine spécifique est l'apoB100 (également présente en un exemplaire unique sur chaque VLDL) qui assemblée aux TG sous l'action de la MTP donnera les VLDL. Les VLDL sont ensuite hydrolysés par la LPL pour donner les IDL (appauvries en TG) qui pourront soit être dégradées par la lipase hépatique (LH) puis être soit captées par le foie grâce au LDLR, soit former les LDL. Ces LDL pourront être recaptées à leur tour par le foie grâce au LDLR et être ainsi dégradées ou rester circulants dans le sang pour apporter du cholestérol aux tissus périphériques et participer activement à l'athérosclérose (10–12).

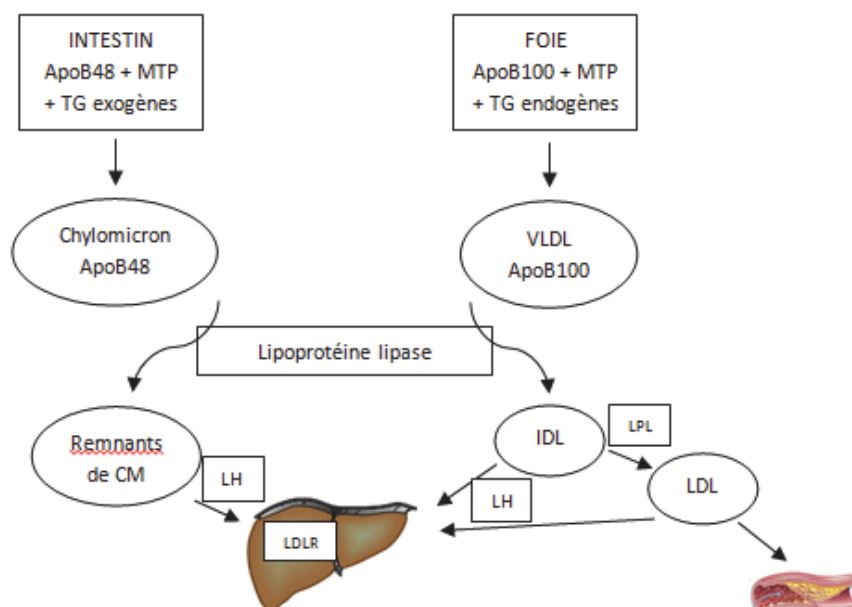


Figure 2 : Schéma représentant le métabolisme des LRT

Apo signifie apolipoprotéine; CM, chylomicron; HDL-c, high-density lipoprotein-cholesterol; IDL, intermediate-density lipoproteins; LDLR, low-density lipoprotein receptor; LH, lipase hépatique; LPL, lipoprotéine lipase; LRT, lipoparticules riches en triglycérides; MTP, microsomal triglyceride transfert protein; TG, triglycérides; VLDL, very-low density lipoprotein

Dyslipidémie athérogène caractéristique des patients obèses diabétiques de type 2

La dyslipidémie des patients diabétiques de type 2 se caractérise par des anomalies à la fois qualitative et quantitative des lipides. Elle est définie par le quatuor : hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol, augmentation des particules de LDL petites et denses et hyperlipidémie post-prandiale. L'hypertriglycéridémie à jeun est secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à un ralentissement de leur catabolisme due à une diminution de l'activité de la LPL et à un défaut de captation hépatique de leurs remnants. L'hyperlipidémie post-prandiale peut s'expliquer d'une part par une freination incomplète de la production hépatique de VLDL et intestinale de CM en post-prandial et d'autre part par un retard d'épuration des chylomicrons et des VLDL. Les VLDL et les chylomicrons produits en excès en post-prandial vont entrer en compétition au niveau de la LPL (qui est diminuée chez les patients insulino-résistants), ce qui va entraîner une diminution de leur catabolisme et augmenter leur temps de résidence sanguin. Ceci facilite le

transfert des TG des LRT vers les HDL et LDL sous l'action de la CETP (cholesterol ester transfer protein) (13,14). Les LDL et HDL enrichis en TG sont des substrats privilégiés de la lipase hépatique (LH) dont l'action est responsable de la formation de LDL petites et denses et d'une augmentation du catabolisme des HDL avec baisse du HDL-c (HDL-cholestérol). Ces LDL petites et denses vont s'accumuler dans les macrophages pour former des cellules spumeuses qui leur confèrent un pouvoir athérogène important, et ce d'autant que le HDL-c est diminué (15,16).

De nouveaux mécanismes ont été récemment décrits pour expliquer le rôle pro-athérogène des LRT. Elles ont la capacité d'enrichir en acide gras les leucocytes circulants, qui peuvent activer à leur tour l'endothélium vasculaire capable de produire des cytokines pro-inflammatoires, pro-coagulantes et recruter à nouveaux des leucocytes (17). De plus, un récepteur spécifique de l'apoB48 a été retrouvé en quantité importante au niveau des macrophages des stries lipidiques (18). Ainsi, les chylomicrons et leurs remnants semblent doués d'un pouvoir athérogène propre (10). Le potentiel athérogène des VLDL a été bien étudié (17), mais en revanche, il existe très peu d'informations dans la littérature s'intéressant au métabolisme des LRT intestinales. Or, la concentration en cholestérol est 40 fois supérieure dans les LRT-apoB48 par rapport aux LRT-apoB100 (19). Ceci rend nécessaire la compréhension de l'hyperproduction des LRT intestinales et de leur défaut de clairance responsables de leur accumulation plasmatique, pour permettre le développement de thérapies visant à réduire leur concentration plasmatique et ainsi diminuer le risque cardiovasculaire chez ces patients obèses diabétiques de type 2.

Effet de la chirurgie bariatrique sur la dyslipidémie des patients obèses diabétiques : travaux antérieurs

Différentes études ont montré un impact favorable de la chirurgie bariatrique chez les patients obèses diabétiques. L'étude SOS a mis en évidence une diminution du poids et une rémission plus importante du diabète de type 2 chez les patients opérés par rapport au groupe contrôle (20,21). Il a également été montré une diminution des événements cardiovasculaires et une diminution des décès chez les patients opérés par rapport à ceux n'ayant pas été opérés (20,22). Plus précisément, il a été mis en évidence une amélioration de la dyslipidémie et

notamment une diminution de l'hypertriglycéridémie chez les patients opérés d'une chirurgie bariatrique et une augmentation du HDL-c (8,23). Ainsi la diminution des événements cardiovasculaires pourrait être due en partie à l'amélioration de la dyslipidémie: baisse des TG, des LDL petites et denses, de l'hyperlipidémie post-prandiale et augmentation du HDL-c.

Cependant l'amélioration des paramètres lipidiques n'est pas identique après SG ou BP. Nous avons réalisé une étude chez des patients obèses, non diabétiques et nous avons retrouvé une diminution significative des TG, des LRT-apoB100 après BP et SG. En revanche, il existait une diminution significative des LRT-apoB48 uniquement après SG et une diminution significative des acides gras libres (AGL) uniquement après BP. Grâce à la réalisation d'études cinétiques, nous avons pu montrer que la diminution des VLDL-apoB100 était liée à une diminution de leur taux de production et une augmentation de leur taux de clairance dans les deux groupes de chirurgie bariatrique. Cependant, la diminution des CM-apoB48 après SG était liée uniquement à une diminution de leur taux de production (9). C'est pourquoi la réalisation d'études cinétiques est indispensable pour comprendre les mécanismes qui entrent en jeu dans l'amélioration de ces paramètres lipidiques après chirurgie bariatrique.

Objectif de ma thèse

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'effet des 2 techniques de chirurgie bariatrique (BP et SG) sur le métabolisme des LRT-apoB48 (quantité, production et clairance) et d'en comprendre les mécanismes. Lors de ma thèse, j'ai étudié les effets de la sleeve gastrectomie sur les 8 premiers patients recrutés dans ce groupe. Je n'ai pas pu analyser les données des patients après BP devant un taux trop faible d'inclusion pour avoir des résultats satisfaisants dans ce groupe au cours de ma thèse. Il s'agit de la première étude cinétique après chirurgie bariatrique réalisée chez des patients obèses, diabétiques de type 2.

Matériel et méthodes

Population

Les échantillons utilisés dans le cadre de ma thèse sont issus de patients ayant participé à l'étude *MISTRAL* intitulée « Effets des différentes techniques de chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoparticules riches en triglycérides (LRT) intestinales chez les patients obèses diabétiques de type 2 ». Cette étude a reçu un financement du PHRCI, a été validée par le comité de protection des personnes et tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit. Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, non randomisée incluant 30 patients répartis en 2 groupes :

- Groupe n°1 : 15 patients obèses diabétiques bénéficiant d'une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie (SG)
- Groupe n°2 : 15 patients obèses diabétiques bénéficiant d'une chirurgie bariatrique de type bypass gastrique (BP)

Les patients ont tous été recrutés dans le service de Nutrition, Maladies Métaboliques et Endocrinologie du Pr Valéro au CHU de La Conception à Marseille.

Critères d'inclusions :

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Sujet de sexe masculin ou féminin âgé de 18 à 65 ans ayant un IMC > 40 kg/m² ou un IMC > 35 kg/m² associé à des comorbidités pouvant être améliorées après chirurgie.
- Sujet ne présentant pas de contre-indication pour les 2 techniques chirurgicales étudiées : sleeve gastrectomie et bypass gastrique
- Sujet présentant un diabète de type 2 avec une hémoglobine glyquée entre 6 et 10%
- Sujet ayant un bilan biologique datant de moins de 3 mois correspondant aux paramètres suivants : triglycérides à jeun < 4 g/L, clairance de la créatinine > 60 ml/min, absence de troubles de la coagulation (temps de céphaline activée malade/témoin < 1,3 et taux de prothrombine >70%, absence de perturbation significative du bilan hépatique (transaminases, γ GT, phosphatases alcalines normales ou à moins de 3 fois la normale)
- Sujet n'ayant pas présenté d'évènement cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie périphérique) dans les 6 mois précédents
- Sujet ayant signé le consentement éclairé de participation

Déroulement de l'étude

Après une visite d'inclusion, chaque patient a bénéficié d'une étude cinétique des lipoprotéines, par utilisation d'un isotope stable et en alimentation continue, un mois avant et 6 mois après chirurgie bariatrique lors d'une hospitalisation dans le service de Nutrition, Maladies Métaboliques et Endocrinologie (figure 3).

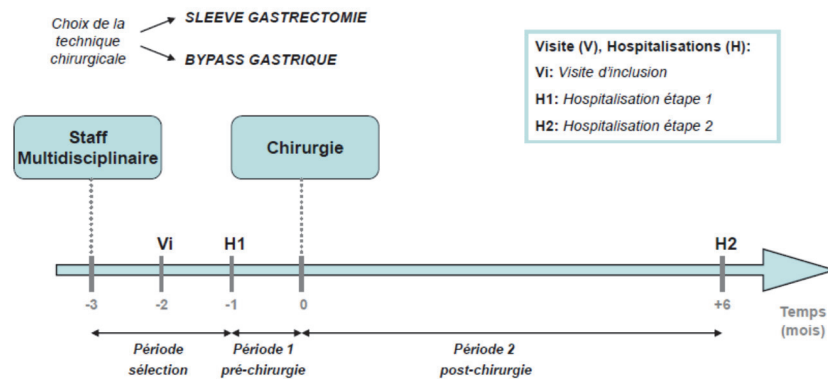


Figure 3 : Schéma du déroulement de l'étude, Vi : visite d'inclusion ; H1 première hospitalisation correspondant à l'étape A soit 1 mois avant chirurgie bariatrique ; H2 : deuxième hospitalisation correspondant à l'étape B soit 6 mois après la chirurgie.

Protocole se déroulant en milieu hospitalier :

Lors de ces 2 étapes, les patients ont été hospitalisés pour une durée de 3 jours pendant laquelle ils poursuivent leur traitement habituel à l'exception des traitements hypolipémiants et de certains traitements anti-diabétiques. Un dernier repas est pris entre 18 et 19 heures, la veille de l'étude cinétique.

Le protocole débute à 7h du matin, le lendemain de l'hospitalisation soit après un jeûne de 12 heures. Une voie veineuse superficielle est mise en place dans chaque avant-bras, une pour la perfusion de D3-Leucine, l'autre pour les prélèvements itératifs pour un suivi post-prandial. Le premier prélèvement est réalisé à jeun, puis les patients commencent le premier des 15 petits « repas » identiques (un toutes les heures), chacun équivalent à 133 kcal (soit un total de 2000 kcal pour l'ensemble de l'étude cinétique) et comportant 9% de protéines, 50% de glucides et 41% de lipides (NUTRINIDRINK R- Laboratoire Nutricia). Pour comparer les 2 étapes de l'étude cinétique, le même apport alimentaire de 2000 kcal est apporté en pré-opératoire (H1-étape 1) et en post-opératoire (H2-étape 2).

A 10 heures du matin, un bolus de leucine marquée au deutérium ([D3] L-leucine 98%, Cambridge Isotope Laboratories, MA) ($10 \mu\text{mol/kg}$) est injecté puis une perfusion continue de $10 \mu\text{mol/kg.h}$ est débutée et poursuivie pendant 12 heures (25).

Les échantillons sanguins sont prélevés le jour de l'étude à jeun (à 7 heures du matin), avant l'infusion d'isotopes stables (à 10 heures du matin) puis aux temps suivants après administration des isotopes stables : 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 17h, 19h, 20h, 21h, 22h correspondant aux temps de prélèvements suivants : TAJ, T0, T1, T2, T3, T4, T5, T7, T9, T10, T11, T12 (Figure 4). Le plasma est séparé du sang total immédiatement après la réalisation des prélèvements par centrifugation (3500 rpm, 4°C , 15 minutes) puis les échantillons sont conservés dans un congélateur à -80°C .

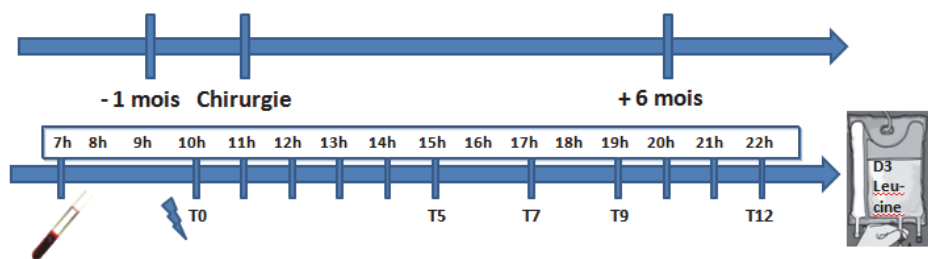


Figure 4 : Détail de chaque étape 1 mois avant chirurgie et à 6 mois de la chirurgie. TAJ à T12 correspondent aux temps de prélèvements sanguins. Toutes les heures entre 7h et 22h, le patient prend 1 des 15 petits « repas » identiques de 133 kcal.

A partir d'échantillons de plasma prélevés aux différents temps lors des 2 hospitalisations sur des tubes EDTA, l'apoB48 est isolée des fractions LRT pour être analysée au GC-MS/MS.

Protocole du laboratoire (Figure 5)

Séparation des différentes lipoprotéines par méthode séquentielle d'ultracentrifugation

Les différentes fractions lipoprotéiques sont séparées par ultracentrifugation séquentielle, méthode de séparation de référence, qui a permis d'obtenir 4 classes de lipoprotéines, individualisées en fonction de leur densité. On différencie par ordre de densité croissante, les chylomicrons et les VLDL (LRT densité 0,93-1,006), les IDL (densité 1,006-1,019), les LDL (densité 1,019-1,063) et les HDL (densité 1,063-1,25) (26). Le principe est d'ajouter une solution de densité légèrement supérieure à la fraction d'intérêt suivi d'une ultracentrifugation (Rotor angle fixe $50,4^\circ$ Ti Sorwall WX 100) de durée variable selon la fraction (35 000 à

50 000 rpm, pendant 6 à 21 heures à 15°C). Par exemple, pour récupérer les LRT, on ajoute, à 2 mL de sérum physiologique à 0,9%, 2 mL de plasma du patient ce qui permet, après ultracentrifugation (50 000 rpm, 6 heures, 15°C) de récupérer 1 mL de surnageant correspondant aux LRT.

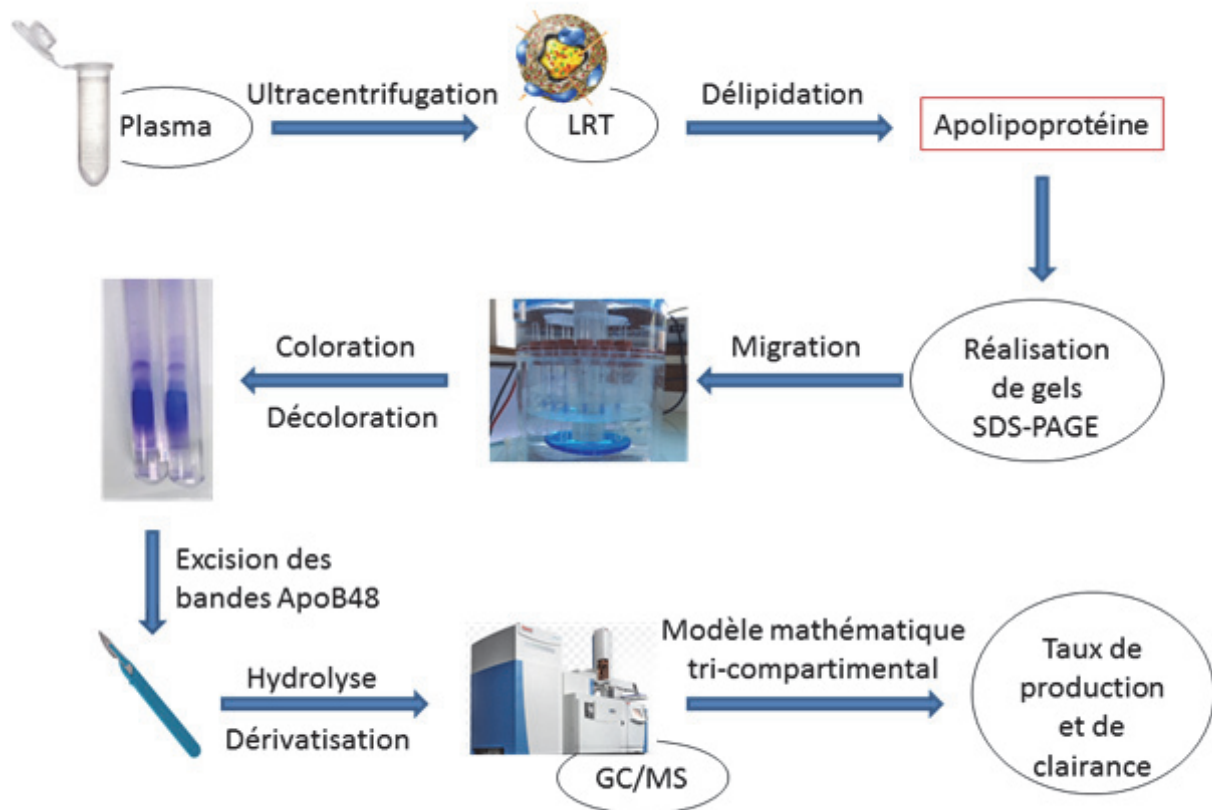


Figure 5 : Différentes étapes du protocole réalisées au laboratoire

Isolement de l'apoB48

Après obtention de la fraction des LRT pour chaque temps prélevé avant et après chirurgie bariatrique, il faut dans un premier temps quantifier les protéines totales au sein des fractions LRT par dosage colorimétrique (Bovine Serum Albumine protein assay kit, thermoscientific, Rockford, USA) puis prélever un volume de fraction correspondant à 1000µg de LRT apoB. Les échantillons sont délipidés (afin de récupérer uniquement les protéines au sein de chaque fraction) par ajout de méthanol (4 mL) et diéthylether (4 mL), puis centrifugation (3500 rpm, 4°C, 30 minutes) et récupération du culot protéique à l'aide d'une pompe à vide. On procède à 2 reprises à cette délipidation, avec dans la deuxième étape, l'utilisation de diéthyléther (4 mL) seul. On obtient donc, pour chaque temps, un culot contenant les apolipoprotéines

auquel on ajoute une solution tampon (sucrose 30% + sample buffer 0,05M) que l'on laisse à température ambiante pendant une nuit. Parallèlement, des gels de polyacrylamide avec SDS (SDS-PAGE) sont préparés (pour chaque gel : 4,5 mL d'Acrylamide à 22%, 9 mL d'eau distillée, 15 mL de gel buffer (NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, SDS), 45 µL de TEMED et 1,5 mL de catalyseur (ammonium persulfate 1,5%). A chaque culot protéique, nous ajoutons 10 µL de mercaptoéthanol et 10 µL de bleu de bromophénol. Les gels sont disposés dans une cuve d'électrophorèse en 2 parties, sur lesquels nous déposons les culots protéiques préparés (1 culot par gel et un gel pour chaque temps ce qui fait en tout 12 gels par étape). On réalise enfin l'électrophorèse des apolipoprotéines des fractions LRT pour chaque étape (électrolyte supérieur et inférieur identiques : gel buffer (NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, SDS), électrophorèse à température ambiante à 8 mA/gel pendant 20 minutes (soit pour 12 gels : 96 mA) puis ensuite à 12 mA/gel pendant 3h30 à 100V. Les gels sont récupérés puis colorés au Bleu de Coomassie (bleu + acide acétique) pendant 24 heures. Enfin, les gels sont décolorés (acide acétique 10% pendant 24h) et seront conservés dans de l'eau distillée à température ambiante. Cette étape se déroule également sur 5 jours. Nous obtenons alors des gels pour chaque temps qui contiennent les différentes apolipoprotéines ayant migré selon leur masse moléculaire pour chaque fraction d'intérêt).

Hydrolyse des protéines et dérivatisation des échantillons : préparation des échantillons pour l'analyse au GC-MS/MS

La bande d'apoB48 est excisée sur le gel pour chaque temps et chaque étape (27). Chaque bande est hydrolysée dans une solution de 1mL d'HCl 6N (acide chlorhydrique 6 fois concentré) à 110°C pendant 24h (incubateur Thermo Pierce). On sépare l'acrylamide provenant du gel de l'apoB48 grâce à un refroidissement à -20°C pendant 30 minutes puis centrifugation (3000 rpm, 4°C, 10 minutes) ce qui permet de figer l'acrylamide au fond du tube. Le surnageant de l'échantillon est récupéré. Les échantillons ainsi que la gamme standard sont séchés au speed vac jusqu'à évaporation totale (en moyenne 7 minutes pour la gamme et 2h pour les échantillons). Enfin, la gamme et les échantillons sont dérivatisés avec une solution de 50µl de MTBSTFA (N-tert-butyl-dimethylsilyl-N-méthyltrifluorocétamide) et 50µl d'acétonitrile pendant 30 minutes à 110°C. Trente microlitres de ces échantillons sont transférés dans des vials et mélangés à de l'hexane. Nos échantillons sont alors prêts pour l'analyse au GC-MS/MS.

Nous devons réaliser une gamme à différentes concentrations à base de solution de D3-Leucine (concentrations variables connues) et de leucine (concentration fixe) qui nous servira d'étalon pour ajuster nos données au GC-MS/MS. La gamme comporte 10 points (0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 5%, 7,5%, 10% D3-Leu/Leu).

Analyse au GC-MS/MS

L'analyse des échantillons se fait par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse (GC-MS/MS) (Thermo scientific GC trace 1310/TSQ Quantum XLS, triple stage quadripole, Thermo Fisher scientific, San Jose, California, USA) en utilisant une colonne ZB-50 (longueur 30 m, diamètre 0,25 mm, épaisseur de phase 0,25 μ m, température maximales comprises entre 320 et 340°C).

Le but est de calculer les ratios de surface des pics de D3-Leucine/Leucine des échantillons pour chaque temps afin de déterminer le ratio Tracer to Tracee (TTR). Le TTR correspond au ratio de D3-Leucine/Leucine incorporé dans les LRT-apoB48, ajusté tout d'abord par la gamme, selon la formule $y = ax + b$ (annexe 1) puis par le taux de D3-Leucine présent naturellement dans notre organisme (1%) et enfin nous soustrayons le bruit de fond (qui correspond au T0). Il représente ainsi l'enrichissement isotopique de la leucine dans les apoB48. On peut alors tracer la courbe d'enrichissement de l'apoB48 avant et après chirurgie bariatrique après avoir sélectionné les TTR finaux interprétables (annexe 2). Enfin grâce à un modèle mathématique multicompartimental (SAAM II computer software, version 1.2, University of Washington, Seattle, WA, USA), nous obtenons les paramètres cinétiques que sont le taux de production (PR : production rate) et la clairance (FCR : fractional catabolic rate) des lipoparticules.

Analyses statistiques

Les paramètres anthropomorphiques et biologiques des patients sont exprimés en moyenne \pm écart type. Les courbes d'enrichissements sont exprimées en moyenne \pm SEM. Pour comparer les données, nous avons utilisé le test t de Student. La différence entre les 2 groupes était considérée comme statistiquement significative pour un $p < 0,05$.

Résultats

Les résultats présentés dans ce paragraphe correspondent à l'analyse des données à jeun des 8 premiers patients qui ont été inclus dans le groupe sleeve gastrectomie pendant la durée de mon stage. Cependant les données cinétiques de seulement 7 patients ont pu être analysées devant des problèmes techniques survenus au cours de la cinétique d'une étape pour 2 patients différents. Ces résultats restent donc préliminaires et les données ne pourront être complétées qu'à la fin du PHRCI lorsque la totalité des 15 patients prévus dans le groupe sleeve gastrectomie seront inclus.

Caractéristiques de la population étudiée à jeun

On observe, dans notre population (n=8, sexe ratio : 7F/1H), une diminution significative du poids (perte d'excès de poids de 80%) et de l'IMC ($p < 0,05$) après sleeve gastrectomie. Cette amélioration des paramètres anthropométriques est associée à une diminution significative de tous les paramètres d'insulino-résistance : l'HbA1c ($p = 0,0001$), de l'insulinémie à jeun ($p = 0,033$), de la glycémie à jeun ($p < 0,0001$) et du HOMA-IR ($p = 0,0017$). Le diabète est en rémission sans traitement pour la totalité des 8 patients inclus à six mois de la SG. En ce qui concerne la composition corporelle, on observe une diminution significative de la masse grasse et une augmentation significative de la masse maigre en pourcentage ($p = 0,0035$ pour ces deux valeurs). Pour terminer, on constate pour les paramètres lipidiques à jeun, une diminution significative des TG dans le plasma ($p = 0,018$) associée à une tendance à l'augmentation du HDL-c. Le LDL-c et le CT ne sont pas modifiés. Dans la fraction des LRT, on observe une diminution significative des TG ($p = 0,015$) et plus particulièrement des LRT-apoB48 ($p = 0,012$) (Tableau 1).

Tableau 1. Moyenne des données anthropométriques, de la composition corporelle, des paramètres lipidiques à jeun, avant et après sleeve gastrectomie

Paramètres	Avant SG (M-1) (n=8)	Après SG (M6) (n=8)	p
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
Données anthropométriques			
Age (années)	44,82 ± 10,51	45,60 ± 10,51	
Sex ratio F/H (% femme)	8/1 (88)	8/1 (88)	
Taille (cm)	163,12 ± 7,97	163,12 ± 7,97	
Poids (kg)	110,37 ± 16,70	75,81 ± 7,50*	0,0001
IMC (kg/m ²)	41,36 ± 4,21	28,51 ± 3,38*	0,0000
PAS (mmHg)	127 ± 6,98	124,00 ± 14,06	
PAD (mmHg)	75,75 ± 11,50	74,33 ± 4,97	
Paramètres d'insulino-résistance			
GAJ (mmol/L)	8,94 ± 1,62	4,58 ± 0,58*	0,0000
Insuline (mUI/L)	34,45 ± 26,48	9,92 ± 3,80*	0,0334
HOMA IR	11,71 ± 6,00	1,95 ± 0,82*	0,0017
HbA1c (%)	7,88 ± 0,98	5,46 ± 0,60*	0,0001
Composition corporelle			
MG (%)	49,60 ± 4,28	37,14 ± 8,32*	0,0035
MM (%)	50,4 ± 4,28	62,86 ± 8,32*	0,0035
Lipides dans la fraction plasmatique			
Plasma TG (mmol/L)	2,58 ± 1,19	1,33 ± 0,57*	0,0186
Plasma CT (mmol/L)	4,74 ± 1,20	4,62 ± 0,97	
Plasma HDL-c (mmol/L)	0,84 ± 0,26	0,96 ± 0,16	
Plasma LDL-c (mmol/L)	2,81 ± 0,80	2,88 ± 0,72	
Lipides dans la fraction LRT			
LRT-apoB48 (mg/L)	9,81 ± 4,78	4,08 ± 2,98*	0,0121
LRT-apoB100 (mg/L)	0,24 ± 0,03	0,22 ± 0,03	
LRT-TG (mmol/L)	3,24 ± 1,51	1,50 ± 0,95*	0,0150
LRT-c (mmol/L)	1,39 ± 0,52	0,93 ± 0,41	

Apo signifie apolipoprotéine; CT, cholestérol total; ET, Ecart type ; F, femme; H, homme; IMC, indice de masse corporelle; HDL-c, high-density lipoprotein-cholestérol; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; GAJ, glycémie à jeun ; LDL-c, low-density lipoprotein-cholestérol; LRT, lipoparticules riches en triglycérides; MG, masse grasse ; MM, masse maigre ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique; TG, triglycérides

Effets de la SG sur les paramètres lipidiques en phase post-prandiale (de T0 à T12)

Quand nous comparons les résultats avant et après sleeve gastrectomie, nous retrouvons une diminution significative dans le plasma des TG ($p < 0,0001$) et une augmentation significative du HDL-c ($p < 0,0001$). Dans les fractions des LRT, nous retrouvons une diminution significative du LRT-cholestérol ($p = 0,01$), des LRT-TG ($p < 0,0001$) et des LRT-apoB48 ($p < 0,0001$) (Tableau 2 et figure 6).

Tableau 2: Moyenne des paramètres lipidiques au cours des cinétiques avant et après sleeve gastrectomie, chez des patients obèses, diabétiques de type 2:

Paramètres	Avant SG (M-1) (n=8)	Après SG (M6) (n=8)	p
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
plasma-TG (mmol/L)	3,14 ± 0,19	1,56 ± 0,20*	0,0000
plasma-CT (mmol/L)	4,63 ± 0,18	4,48 ± 0,34	
plasma-HDL-c (mmol/L)	0,80 ± 0,04	0,99 ± 0,03*	0,0000
plasma-LDL-c (mmol/L)	2,71 ± 0,14	2,80 ± 0,17	
LRT-TG (mmol/L)	3,58 ± 0,29	1,52 ± 0,25*	0,0000
LRT-c (mmol/L)	1,37 ± 0,12	0,91 ± 0,39*	0,0118
LRT-apoB48 (mg/L)	12,83 ± 1,22	8,44 ± 0,84*	0,0000

Les valeurs correspondent aux moyennes des cinétiques obtenues sur 12 heures après l'infusion de D3-Leucine (de 10h à 22h).

Apo signifie apolipoprotéine; CT, cholestérol total; ET : Ecart type; HDL-c, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; LRT, lipoparticules riches en triglycérides; TG, triglycérides

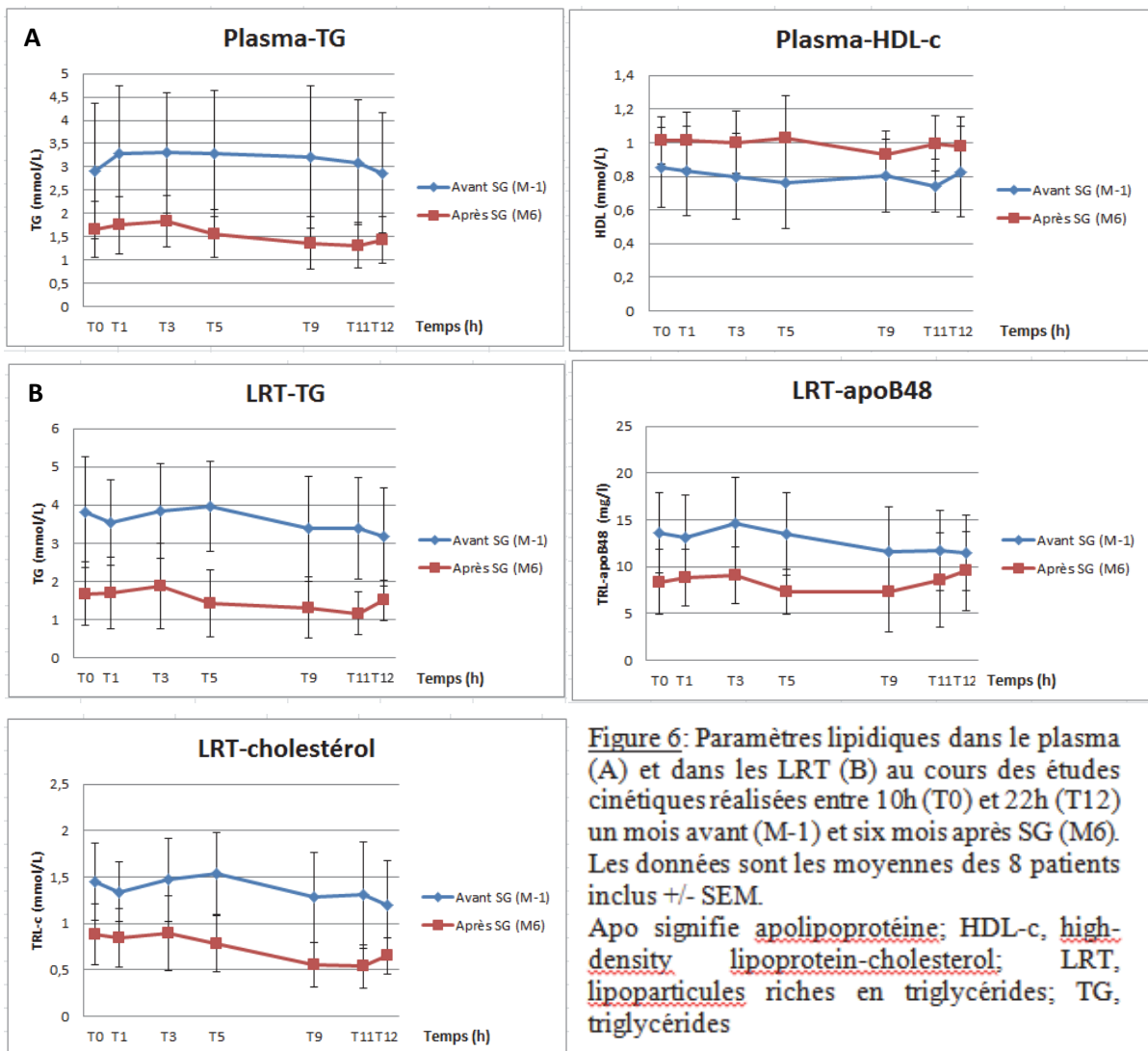


Figure 6: Paramètres lipidiques dans le plasma (A) et dans les LRT (B) au cours des études cinétiques réalisées entre 10h (T0) et 22h (T12) un mois avant (M-1) et six mois après SG (M6). Les données sont les moyennes des 8 patients inclus +/- SEM.

Apo signifie apolipoprotéine; HDL-c, high-density lipoprotein-cholesterol; LRT, lipoparticules riches en triglycérides; TG, triglycérides

Exploration cinétique du métabolisme des LRT-apoB48 : Effets de la chirurgie bariatrique sur le Pool Size (PS), le FCR (Fractional Catabolic Rate) et le PR (Production Rate)

Après calcul des TTR pour chaque temps de la cinétique (ratio D3-Leucine/Leucine), nous obtenons des courbes d'enrichissement isotopique présentant une forme exponentielle avec un plateau en fin de cinétique (figure 7). Les résultats de ces courbes nous ont permis le calcul du FCR grâce à un modèle tricompartimental utilisant le logiciel SAAM II. Six mois après chirurgie bariatrique, nous retrouvons une diminution significative du PS des LRT-apoB48 de 43%. Le PS correspond à la quantité totale de LRT-apoB48 présent dans le plasma. Il est obtenu en faisant le produit du poids du patient par son volume plasmatique (ajusté au poids et à l'âge) par la moyenne des taux de LRT-apoB48 mesuré au cours de la phase cinétique. Cette diminution du PS est associée à une tendance non significative à l'augmentation du FCR de 60% ($p=0,25$), sans modification du PR ($p=0,8$) (Tableau 3 et figure 8).

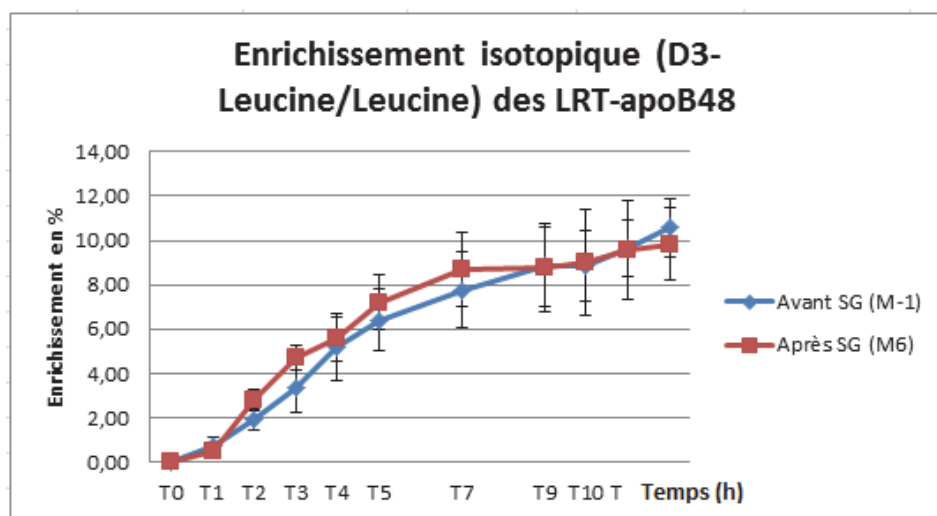


Figure 7 : Courbe d'enrichissement isotopique des LRT-apoB48 prélevées entre 10h (T0) et 22h (T12) un mois avant (M-1) et six mois après sleeve gastrectomie (M6). Les données correspondent à la moyenne de tous les TTR des 7 patients inclus pour chaque temps. Apo signifie apolipoprotéine; LRT, lipoparticules riches en triglycérides ; SG, sleeve gastrectomie

Tableau 3. Moyenne des paramètres cinétiques des LRT-apoB48 un mois avant (M-1) et six mois après (M6) sleeve gastrectomie (SG), chez des patients obèses, diabétiques de type 2.

Paramètres	Avant SG (M-1)	Après SG (M6)	p
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
PS LRT-apoB48 (mg)	22,42 ± 8,64	12,76 ± 6,54	0,024
FCR LRT-apoB48 (pool/j)	6,77 ± 3,86	10,85 ± 8,13	0,253
PR LRT-apoB48 (mg/kg/j)	139,30 ± 77,30	129,67 ± 80,70	0,824

Apo signifie apolipoprotéine; FCR, fractional catabolic rate; LRT, lipoparticules riches en triglycérides; PR, production rate; PS, pool size

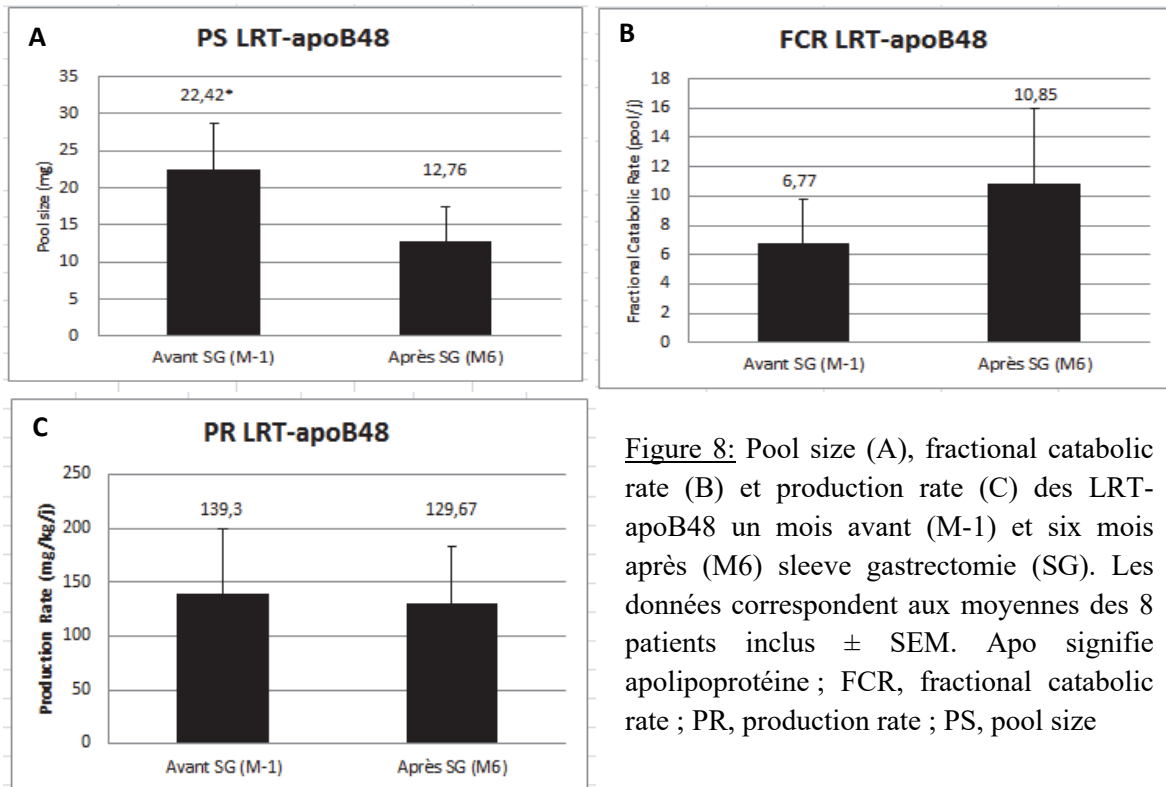


Figure 8: Pool size (A), fractional catabolic rate (B) et production rate (C) des LRT-apoB48 un mois avant (M-1) et six mois après (M6) sleeve gastrectomie (SG). Les données correspondent aux moyennes des 8 patients inclus ± SEM. Apo signifie apolipoprotéine ; FCR, fractional catabolic rate ; PR, production rate ; PS, pool size

Discussion

Notre travail est, à notre connaissance, le premier à étudier la cinétique des lipoprotéines après sleeve gastrectomie, chez des patients obèses, diabétiques de type 2. L'utilisation d'une méthode d'exploration cinétique permet de calculer les taux de production et de clairance des LRT, ce qui nous permet de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des modifications de ces LRT-apoB48. Est-ce que la diminution des LRT-apoB48 est liée à une diminution de leur production, à une augmentation de leur clairance ou les deux ?

Nous retrouvons une diminution significative du poids et de l'IMC six mois après SG, une amélioration de tous les paramètres d'insulino-résistance associée à une diminution significative des TG dans le plasma et une tendance à l'augmentation du HDL-c à jeun et en post-prandial. Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreuses études et méta-analyses qui ont montrées une amélioration du profil lipidique à court et long terme après chirurgie bariatrique (6 mois et plus de 12 mois) (8,23,24). L'hypertriglycémie contribue fortement au catabolisme du HDL-c (11) et nous avons retrouvé dans une de nos récentes études cinétiques une association négative entre TG et HDL-c à 12 mois d'une chirurgie bariatrique (25). La baisse des TG dans le plasma peut donc expliquer en partie l'amélioration du HDL-c. Nous n'avons en revanche pas retrouvé d'amélioration du LDL-c et du CT après sleeve gastrectomie à jeun ou en post-prandial. Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui ont montrées qu'une chirurgie malabsorptive et restrictive comme le BP entraînait une amélioration plus importante des paramètres lipidiques qu'après SG (26,27) et que le LDL-c et le CT diminuait de manière significative 12 mois après BP mais pas après SG (25,28). Il a, de plus, été montré qu'après une chirurgie malabsorptive comme le BP, la diminution de l'absorption du cholestérol intestinal entraînait une diminution du CT et du LDL-c (29).

Après sleeve gastrectomie, nous retrouvons une diminution significative du PS des LRT-apoB48 de 43%. Cette diminution peut être liée soit à une diminution de leur production intestinale, soit une augmentation de leur clairance ou les deux.

Les états d'insulino-résistance sont caractérisés par une augmentation de la production et une diminution de la clairance des LRT intestinales. En ce qui concerne la production des LRT-apoB48, plusieurs études ont montré une augmentation de leur production chez des patients diabétiques de type 2 (30) et obèses (31) comparées à des sujets contrôles. Nous avons, de plus, montré récemment dans une de nos études cinétiques chez le sujet sain que la production

des chylomicrons était augmentée en fonction du degré d'insulino-résistance des sujets (32). Dans notre étude, nous avons retrouvé une diminution de l'insulino-résistance six mois après sleeve gastrectomie, or on sait qu'une élévation aiguë d'insuline inhibe la production des chylomicrons chez le sujet sain (33,34) et que chez les patients diabétiques de type 2, il y a une absence de cet effet inhibiteur aigu de l'insuline sur la production des chylomicrons (35). Il apparaît donc cohérent que la baisse de poids et l'amélioration de l'insulino-sensibilité après sleeve gastrectomie soient associées à une diminution de la production des chylomicrons. Nous avons d'ailleurs retrouvé dans une de nos précédentes études cinétiques publiée récemment chez 15 patients obèses non diabétiques, une diminution significative du PS des LRT-apoB48 après SG, liée à une diminution significative de leur production (9). Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de diminution significative du PR des chylomicrons, ceci est probablement lié au faible effectif de patients inclus (7 sur la totalité de la cinétique).

En ce qui concerne la clairance des LRT-apoB48 nous avons retrouvé une tendance à l'augmentation de 60 % de leur clairance ce qui pourrait expliquer la diminution de 43 % du PS des LRT-apoB48. Plusieurs études ont montré une diminution de la clairance des LRT intestinales chez les patients diabétiques de type 2 (30,36,37) et chez les sujets obèses (35). L'amélioration de la clairance des LRT-apoB48 après chirurgie bariatrique peut s'expliquer par plusieurs mécanismes. Premièrement, par une augmentation de l'activité de la LPL, enzyme principale d'hydrolyse des TG des LRT-apoB48. En effet, il a été montré une diminution de l'activité de la LPL à jeun chez les patients insulino-résistants versus non insulino-résistants (38) et en post-prandial chez les patients insulino-résistants, diabétiques de type 2 versus des sujets contrôles non diabétiques (39). Les auteurs ont de plus retrouvé une relation inverse entre activité de la LPL et le HOMA-IR dans cette dernière étude (39). On pourrait donc émettre l'hypothèse que l'amélioration de l'insulino-sensibilité permettrait de rétablir l'activité de la LPL, ce qui entrainerait une augmentation de la clairance des LRT-apoB48. Afin d'étayer cette hypothèse, il faudrait réaliser des prélèvements sanguins après injection d'héparine afin de mesurer l'activité de la LPL au cours d'une étude cinétique. La deuxième voie d'élimination des LRT-apoB48 se fait par le LDLR au niveau hépatique. Aucune étude à notre connaissance n'a analysé l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'expression du LDLR, cependant Laatsch et al ont montré que l'insuline favorise la translocation du LDLR à la membrane hépatique chez la souris, ce qui permettrait donc une augmentation de l'épuration des LRT-apoB48 au niveau hépatique (40). Afin d'analyser

l'expression du LDLR, nous pourrions analyser grâce à des puces à ADN, l'expression de l'ARN-messager du LDLR hépatique.

La méthodologie des études cinétiques est très lourde et maîtrisée par très peu de centres dans le monde. Il s'agit d'une méthode de référence pour analyser et comprendre la physiopathologie des dyslipidémies. J'ai pu inclure au cours de mon stage de ma thèse, 8 patients au total dont 7 patients permettant de réaliser une étude cinétique. Nous sommes actuellement en train d'inclure l'effectif total prévu de 15 patients dans le groupe SG et 15 patients dans le groupe BP, ceci nous permettra d'augmenter la puissance de cette étude et de réaliser une étude différentielle entre SG et BP. Pour terminer, en plus des résultats des LRT-apoB48 présenté dans cette thèse, le dosage et l'analyse des LRT-apoB100 (d'origine hépatique) est en cours de réalisation. Celles-ci peuvent également participer à l'amélioration des paramètres lipidiques connus après chirurgie bariatrique.

Conclusion

En conclusion, nous avons retrouvé une amélioration du métabolisme des LRT-apoB48 intestinales six mois après sleeve gastrectomie chez des patients obèses, diabétiques de type 2. Cette amélioration correspond à une diminution de la quantité des LRT-apoB48 plasmatiques qui pourrait être secondaire à une tendance à l'augmentation de la clairance des LRT-apoB48 sans modification à ce stade de l'analyse du taux de production. Cette amélioration peut fortement contribuer à l'amélioration des paramètres lipidiques et ainsi à la diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire démontrée après chirurgie bariatrique.

Références

1. INSERM, KANTAR HEALTH, ROCHE. Obépi : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. http://www.roche.fr/portal/roche-fr/obepi_2012.
2. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2009;373(9669):1083-96.
3. Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Novembre 2010. <http://www.invs.sante.fr>.
4. HAS. Haute Autorité de Santé – Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte.
5. Chevallier J-M. Techniques des by-pass gastriques pour obésité. *Datatraitest0140-53315*. 7 mai 2010;5((3)):1-11.
6. Verhaeghe P, Dhahri A, Qassmyar Q, Regimbeau J-M. Technique de la gastrectomie longitudinale (« sleeve gastrectomy ») par laparoscopie. – *Tech Chir – Appar Dig*. janv 2011;6(2) :1-7;
7. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 3 sept 2014;312(9):934-42.
8. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2683-93.
9. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S, Berthet B, Nogueira J-P, Wolff E, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. oct 2014;34(10):2330-7.
10. R. Valéro, M. Maraninchi,, J.-P. Nogueira. Rôle de l'entérocyte dans les anomalies lipidiques de l'insulinorésistance.
11. Bruno Vergès. Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus.
12. Gautier T, Masson D, Lagrost L. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. *EMC-Endocrinol-Nutr*.janv 2010;7(2) :1-16;
13. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest*. juill 1973;52(7):1578-85.
14. Chan DC, Pang J, Romic G, Watts GF. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: current and future therapies. *Curr Atheroscler Rep*. mars 2013;15(3):309.

15. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2008;28(7):1225-36.
16. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen M-R. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 20 avr 2014;431:131-42.
17. Alipour A, Elte JWF, van Zaanen HCT, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl.* sept 2008;9(2):39-44.
18. Nakano T, Nakajima K, Niimi M, Fujita MQ, Nakajima Y, Takeichi S, et al. Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* avr 2008;390(1-2):38-43.
19. Proctor SD, Vine DF, Mamo JCL. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* oct 2002;13(5):461-70.
20. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 4 janv 2012;307(1):56-65.
21. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* mars 2014;149(3):275-87.
22. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 15 avr 2014;173(1):20-8.
23. Adams TD, Pendleton RC, Strong MB, Kolotkin RL, Walker JM, Litwin SE, et al. Health outcomes of gastric bypass patients compared to nonsurgical, nonintervened severely obese. *Obes Silver Spring Md.* janv 2010;18(1):121-30.
24. To VT, Hüttl TP, Lang R, Piotrowski K, Parhofer KG. Changes in body weight, glucose homeostasis, lipid profiles, and metabolic syndrome after restrictive bariatric surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* oct 2012;120(9):547-52.
25. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira J-P, Dupont-Roussel J, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol.* avr 2017;11(2):495-506.e3.
26. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 13 oct 2004;292(14):1724-37.
27. Pontiroli AE, Laneri M, Veronelli A, Frigè F, Micheletto G, Folli F, et al. Biliary pancreatic diversion and laparoscopic adjustable gastric banding in morbid obesity: their long-term effects on metabolic syndrome and on cardiovascular parameters. *Cardiovasc Diabetol.* 20 juill 2009;8:37.

28. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg.* août 2012;22(8):1268-75.
29. Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, Veronelli A, Masci E, Frigè F, et al. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity: differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care.* juin 2013;36(6):1443-7.
30. Hogue J-C, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res.* juin 2007;48(6):1336-42.
31. Wong ATY, Chan DC, Pang J, Watts GF, Barrett PHR. Plasma apolipoprotein B-48 transport in obese men: a new tracer kinetic study in the postprandial state. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2014;99(1):E122-126.
32. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2006;26(6):1357-63.
33. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes.* juin 1993;42(6):833-42.
34. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes.* mars 2010;59(3):580-7.
35. Nogueira J-P, Maraninchi M, Béliard S, Padilla N, Duvillard L, Mancini J, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 2012;32(4):1039-44.
36. Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2014;34(3):644-53.
37. Haffner SM, Foster DM, Kushwaha RS, Hazzard WR. Retarded chylomicron apolipoprotein-B catabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects with lipaemia. *Diabetologia.* mai 1984;26(5):349-54.
38. Knudsen P, Eriksson J, Lahdenperä S, Kahri J, Groop L, Taskinen MR. Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance syndrome. *Botnia Study Group. Diabetologia.* mars 1995;38(3):344-50.
39. Pruneta-Deloche V, Sassolas A, Dallinga-Thie GM, Berthezène F, Ponsin G, Moulin P. Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in type 2 diabetes. *J Lipid Res.* mai 2004;45(5):859-65.
40. Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, Grewal T, Beisiegel U, Heeren J. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance. *Atherosclerosis.* mai 2009;204(1):105-11.

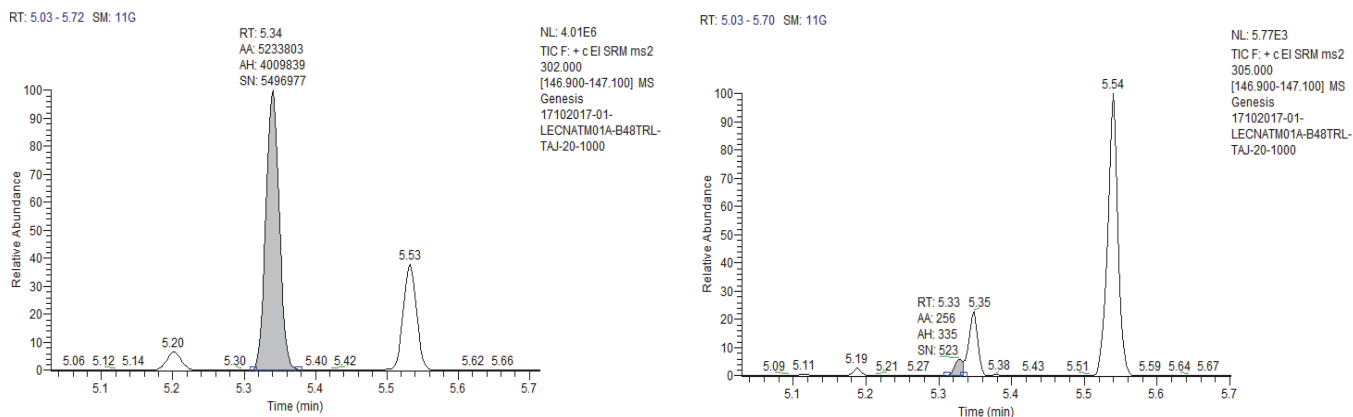
Abréviations

AGL: acides gras libres
 Apo: apolipoprotéine
 BP: bypass gastrique
 c : cholestérol
 CETP: cholesterol ester transfer protein
 CT: cholestérol total
 CM: chylomicrons
 FCR: fractional catabolic rate
 HbA1c : Hémoglobine glyquée
 HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol
 HOMA-IR: homeostasis model assessment-
 insulin resistance

IDL : intermediate-density lipoproteins
 IMC: indice de masse corporelle
 LDL: low-density lipoprotein
 LH : lipase hépatique
 LPL: lipoprotéine lipase
 LRT: lipoparticules riches en triglycérides
 MTP: microsomal triglyceride transfert protein
 PR: production rate
 PS: pool size
 SG: sleeve gastrectomie
 TG: triglycérides
 VLDL very-low density- lipoproteins

Annexe

Annexe 1 : Pics de D3-Leucine et Leucine mesurés au GC-MS/MS permettant le calcul des ratios D3-Leucine/Leucine puis le calcul des TTR pour d'obtenir les courbes d'enrichissement isotopique.



Y = -9.88384e-005+0.00873887*X R ² = 0.9941		Bruit de fond A = T0	0,035							
		Bruit de fond B = T0	0,028		Calculated					
	Area	ISTD Area	Area Ratio	Amount	TTR ajusté %	ei	et	ei-et	z(t)%	
17102017-01-LECNATM01A-B48TRL-TAJ-20-1000	256	5233803	0,000	0,017	0,017	99,00	-0,018	99,018	-0,018	
17102017-02-LECNATM01A-B48TRL-T0-20-1000	1838	8830148	0,000	0,035	0,035	99,00	0,000	99,000	0,000	
17102017-03-LECNATM01A-B48TRL-T0,30-20-1000	3418	4388312	0,001	0,100	0,100	99,00	0,065	98,935	0,066	
17102017-04-LECNATM01A-B48TRL-T1-20-1000	12507	4295212	0,003	0,345	0,345	99,00	0,310	98,690	0,314	
17102017-05-LECNATM01A-B48TRL-T2-20-1000	60102	3877135	0,016	1,785	1,785	99,00	1,750	97,250	1,800	
17102017-07-LECNATM01A-B48TRL-T3-20-1000	73120	2974635	0,025	2,824	2,824	99,00	2,789	96,211	2,899	
17102017-08-LECNATM01A-B48TRL-T4-20-1000	NF	0		NF	NF	99,00				
17102017-09-LECNATM01A-B48TRL-T5-20-1000	250832	5934564	0,042	4,848	4,848	99,00	4,813	94,187	5,110	
17102017-10-LECNATM01A-B48TRL-T7-20-1000	181321	3333843	0,054	6,235	6,235	99,00	6,200	92,800	6,681	
17102017-12-LECNATM01A-B48TRL-T9-20-1000	243245	4061894	0,060	6,864	6,864	99,00	6,829	92,171	7,409	
17102017-13-LECNATM01A-B48TRL-T11-20-1000	165186	2675884	0,062	7,075	7,075	99,00	7,040	91,960	7,656	
17102017-14-LECNATM01A-B48TRL-T12-20-1000	155901	2159099	0,072	8,274	8,274	99,00	8,239	90,761	9,078	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Objectif: La dyslipidémie des sujets obèses insulino-résistants est caractérisée par une élévation des lipoparticules riches en triglycérides (LRT) sanguines d'origine intestinale (chylomicrons ou LRT-apoB48) et hépatique (VLDL ou LRT-apoB100). Il est maintenant bien établi que la chirurgie bariatrique comme la sleeve gastrectomie (SG) a une efficacité importante sur la perte de poids et l'amélioration des anomalies métaboliques comme la baisse des triglycérides plasmatiques. L'effet de la chirurgie bariatrique sur les LRT-apoB100 a été bien étudié. En revanche, peu d'étude ont analysé son effet sur les chylomicrons, c'est pourquoi l'objectif de cette étude est d'analyser l'effet de la SG sur le métabolisme des LRT-apoB48.

Méthodes et Résultats : Huit patients obèses, diabétiques de type 2 ont été inclus dans notre étude. Nous avons réalisé une étude cinétique des lipoprotéines en alimentation constante avant et six mois après sleeve gastrectomie en utilisant une méthode d'enrichissement par un isotope stable (D3-Leucine). Nous avons retrouvé une diminution significative du poids, de l'IMC, de tous les paramètres d'insulino-résistance avec rémission du diabète chez 100% des patients ainsi qu'une diminution à jeun, des TG plasmatique et des LRT-TG. Nous avons retrouvé de plus une diminution significative de 43% du pool size (PS) des LRT-apoB48 ($p=0,024$), associée à une tendance à la diminution du fractional catabolic rate (FCR) ($p=0,25$) sans modification du taux de production (PR) ($p=0,8$).

Conclusion : Il s'agit de la première étude cinétique réalisée après chirurgie bariatrique chez des patients obèses, diabétiques de type 2 qui a montré l'amélioration du métabolisme des chylomicrons. La diminution de la quantité des LRT-apoB48 contribue probablement à l'amélioration du profil lipidique et ainsi à la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire après chirurgie bariatrique.

Mots clés : apolipoprotéines B48, chirurgie bariatrique, cinétique avec isotope stable, diabète de type 2, dyslipidémie, lipoparticules riches en triglycérides, métabolisme des lipoprotéines, obésité, sleeve gastrectomie.