

Université de Montréal

**Évaluation de la relation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline  
chez l'humain obèse, avant et après chirurgie bariatrique**

par  
Katherine Chabot

Département de Nutrition  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Nutrition

Juillet 2014

© Katherine Chabot, 2014



## RÉSUMÉ

L'obésité est associée au développement de plusieurs complications métaboliques, dont la résistance à l'insuline (RI). Or, certains sujets obèses ne développent pas de RI. Ces obèses sensibles à l'insuline (ISO) représentent un modèle humain unique pour étudier les facteurs impliqués dans le développement de la RI. La fibrose du tissu adipeux a été directement associée au développement de la RI chez le rongeur. Nous avons donc évalué la fibrose dans les tissus adipeux sous-cutané (TASC) et viscéral (TAV) d'individus obèses ISO, résistants à l'insuline (IRO) et diabétiques de type 2 (DT2), avant et six mois après leur chirurgie bariatrique. Malgré un âge, IMC et pourcentage de masse grasse semblables, les ISO présentaient une RI inférieure à celle des IRO avant la chirurgie ( $p < 0,05$ ). Aucune différence n'a été observée entre les sujets ISO, IRO et DT2 en ce qui concerne la fibrose totale et les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose, ni dans le TASC ni dans le TAV. Toutefois, le log du pourcentage de fibrose dans le TASC était positivement corrélé avec le log de HOMA-IR ( $r = 0,3847$ ,  $p = 0,0476$ ) avant la chirurgie. Six mois plus tard, les niveaux de fibrose demeurent inchangés dans le TASC, mais la RI est significativement réduite dans tous les groupes, particulièrement chez les DT2. Aucune corrélation n'a été observée entre la fibrose du TASC et l'HOMA-IR après la chirurgie. Ces résultats montrent une association significative, mais éphémère entre la fibrose du TASC et la RI chez l'humain obèse.

**Mots-clés :** Obésité, résistance à l'insuline, obèse métaboliquement sain, tissu adipeux, fibrose, chirurgie bariatrique

## ABSTRACT

Obesity is associated to the development of metabolic complications, including insulin resistance. Yet, a distinctive subset of obese patients seems protected from insulin resistance. Such insulin-sensitive obese subpopulation (ISO) offers a unique opportunity to investigate factors underlying the development of insulin resistance in humans without the confounding effect of major differences in adiposity. Adipose tissue fibrosis has been directly linked to the development of obesity-associated insulin resistance in rodents. Therefore, we quantified total fibrosis and examined the expression of fibrosis-related genes in subcutaneous (SAT) and visceral (VAT) adipose tissue biopsies of diabetic (T2D) and non diabetic obese patients stratified into ISO or insulin-resistant obese (IRO) based on the OGTT-derived  $ISI_{Matsuda}$  index, before and six months after bariatric surgery. Despite similar age, BMI, and percent fat mass, ISO had lower insulin resistance than IRO subjects ( $p < 0.05$ ) at baseline. No difference was found between ISO, IRO and T2D, neither in terms of total fibrosis, nor in the expression of fibrosis-related genes in the adipose tissues before surgery. However, log SAT fibrosis positively correlated with log HOMA-IR at baseline ( $r = 0.3847$ ,  $p < 0.05$ ). Six months after surgery, fibrosis levels remained unchanged in SAT, but insulin resistance was significantly reduced in all groups, especially in T2D patients. No correlation was found between SAT fibrosis and HOMA-IR after surgery. These results show a significant, yet ephemeral association between SAT fibrosis and insulin resistance in obese humans.

**Keywords:** Obesity, insulin resistance, metabolically healthy obese (MHO), adipose tissue, fibrosis, bariatric surgery

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	II
ABSTRACT .....	III
TABLE DES MATIÈRES .....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SIGLES .....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	X
REMERCIEMENTS .....	XIV
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 : MISE EN CONTEXTE .....	3
1.1 L'obésité .....	3
1.1.1 Définition et prévalence .....	3
1.1.2 Les complications de l'obésité .....	3
1.2 La résistance à l'insuline .....	4
1.2.1 Effets de l'insuline .....	4
1.2.2 Définition et étiologie de la résistance à l'insuline .....	5
1.2.3 Méthodes d'évaluation de la résistance à l'insuline.....	6
1.2.4 Le diabète de type 2 .....	7
1.3 Le statut de l'obèse métaboliquement sain.....	8
1.3.1 Historique et prévalence.....	8
1.3.2 Profil clinique.....	9
1.4 Le tissu adipeux .....	11
1.4.1 Anatomie du tissu adipeux .....	11

1.4.2	Dysfonctions du tissu adipeux blanc.....	12
1.4.2.1	Inflammation.....	12
1.4.2.2	Stockage inefficace des lipides .....	13
1.5	La fibrose du tissu adipeux .....	14
1.6	Prise en charge non chirurgicale de l'obésité .....	16
1.7	La chirurgie bariatrique .....	17
1.7.1	Les bénéfices cliniques .....	18
CHAPITRE 2 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS .....		21
2.1	Hypothèses.....	21
2.2	Objectifs.....	21
2.3	Contribution de l'étudiante .....	21
CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE.....		23
3.1	Sujets .....	23
3.2	Phénotypes pré et post-opératoires .....	25
3.2.1	Hyperglycémie provoquée par voie orale .....	25
3.2.2	Analyses sanguines .....	25
3.2.3	Sensibilité à l'insuline .....	26
3.2.4	Anthropométrie et composition corporelle .....	26
3.2.5	Tension artérielle.....	27
3.2.6	Dépense énergétique de repos.....	27
3.3	Biopsies per-chirurgicales de tissus adipeux .....	28
3.4	Biopsie post-chirurgicale de tissu adipeux sous-cutané .....	28
3.5	Morphologie des adipocytes .....	29
3.6	Quantification de la fibrose .....	30
3.7	Extraction d'ARN et PCR quantitative .....	30

3.8	Analyses statistiques.....	31
CHAPITRE 4 : RÉSULTATS .....		33
4.1	Caractérisation des sujets ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie bariatrique.....	33
4.1.1	Paramètres anthropométriques et métaboliques des participants.....	33
4.1.2	Morphologie des adipocytes .....	36
4.1.3	Quantification de la fibrose dans les tissus adipeux.....	36
4.1.4	Expression de gènes associés à la fibrose dans les tissus adipeux.....	37
4.2	Effets de la chirurgie bariatrique sur la relation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline.....	39
CHAPITRE 5 : DISCUSSION.....		42
CONCLUSION.....		47
BIBLIOGRAPHIE.....		48
ANNEXE I.....		XV
ANNEXE II .....		XXII
ANNEXE III .....		XXIII
ANNEXE IV .....		XXIV
ANNEXE V .....		XXV

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Classification du risque pour la santé en fonction de l'IMC. ....	3
Tableau II.	Principaux indices de sensibilité/résistance à l'insuline dérivés de la glycémie et de l'insulinémie à jeun ou de valeurs mesurées lors d'une HGPO.....	7
Tableau III.	Sommaire des études portant sur l'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez l'humain.....	16
Tableau IV.	Description de la prise en charge interdisciplinaire axée sur les habitudes de vie dans le traitement de l'obésité.....	17
Tableau V.	Séquences d'amorces utilisées pour les analyses qRT-PCR.....	31
Tableau VI.	Caractéristiques anthropométriques des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique.....	33
Tableau VII.	Agents pharmacologiques prescrits aux sujets ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie. ....	34
Tableau VIII.	Caractéristiques métaboliques des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique. ....	35
Tableau IX.	Paramètres glycémiques et de sensibilité à l'insuline des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique.....	36
Tableau X.	Corrélations de Spearman observées entre les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose dans le tissu adipeux viscéral et la sensibilité/résistance à l'insuline. ....	38
Tableau XI.	Corrélations de Spearman observées entre les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané et la sensibilité/résistance à l'insuline.....	39
Tableau XII.	Résumé de l'analyse prospective de l'effet de la chirurgie bariatrique sur la résistance à l'insuline des sujets ISO, IRO et DT2.....	40
Tableau XIII.	Résumé de l'analyse prospective de l'effet de la chirurgie bariatrique sur la fibrose du tissu adipeux sous-cutané chez des sujets ISO, IRO et DT2. ....	41



## LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Les voies de signalisation de l'insuline et leurs intermédiaires.....	5
Figure 2.	Profil clinique des individus ISO et IRO.....	9
Figure 3.	Structure de l'adipocyte blanc et brun.....	11
Figure 4.	Représentation schématique du mécanisme par lequel la fibrose du tissu adipeux serait associée au développement de la résistance à l'insuline. ....	15
Figure 5.	Représentation schématique de quelques techniques d'intervention communément utilisées en chirurgie bariatrique.....	20
Figure 6.	Déroulement de l'étude ETAPP.....	24
Figure 7.	Exemple de détection automatisée des adipocytes à l'aide du logiciel MATLAB®.....	29
Figure 8.	Exemple de détection automatisée de la fibrose à l'aide du logiciel MATLAB®.....	30
Figure 9.	Pourcentages de fibrose dans les tissus adipeux viscéral et sous-cutané des sujets ISO, IRO et DT2.....	37
Figure 10.	Expression relative de gènes associés à la fibrose dans le tissu viscéral des sujets ISO, IRO et DT2.....	38
Figure 11.	Expression relative de gènes associés à la fibrose dans le tissu sous-cutané des sujets ISO, IRO et DT2.....	39

### Figures en annexes

Figure A1.	Effets de la chirurgie bariatrique sur le poids, l'IMC, la masse adipeuse, les niveaux d'HbA1c, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun de sujets ISO, IRO et DT2. ....	xxiv
Figure A2.	Associations entre le pourcentage de fibrose dans le tissu adipeux viscéral ( $\text{Log}_{10}$ ) avant la chirurgie et les pourcentages de perte de poids et de masse adipeuse 6 mois après la chirurgie.....	xxv

**LISTE DES SIGLES**

<b>cm</b>	centimètre
<b>d</b>	jour
<b>g</b>	gramme
<b>h</b>	heure
<b>kcal</b>	kilocalorie
<b>kg</b>	kilogramme
<b>L</b>	litre
<b>m</b>	mètre
<b>mL</b>	millilitre
<b>mM</b>	millimolaire
<b>mm</b>	millimètre
<b>mmol/L</b>	millimole par litre
<b>U</b>	unité internationale
<b>µm</b>	micromètre, micron

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>18s</b>	Acide ribonucléique de la petite sous-unité ribosomale 18S
<b>AAS</b>	Acide acétylsalicylique
<b>ADNc</b>	Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>AGL</b>	Acide gras libre
<b>ALT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ANOVA</b>	Analyse de variance
<b>ANR</b>	Apport nutritionnel de référence
<b>ApoB</b>	Apolipoprotéine B
<b>ARA</b>	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>AST</b>	Aspartate aminotransférase
<b>AUC</b>	Aire sous la courbe
<b>BMI</b>	<i>Body mass index</i>
<b>CCL5</b>	<i>CC chemokine ligand 5</i>
<b>Cidea</b>	<i>Cell death-inducing DFFA-like effector a</i>
<b>Cidec</b>	<i>Cell death-inducing DFFA-like effector c</i>
<b>CM</b>	Carré moyen
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de carbone
<b>CRF</b>	<i>Case Report Form</i> , fiche de collecte de données cliniques
<b>CRP</b>	Protéine C-réactive
<b>DÉR</b>	Dépense énergétique de repos
<b>DFFA</b>	<i>DNA fragmentation factor <math>\alpha</math></i>
<b>DL</b>	Degré de liberté
<b>DPP-4</b>	Dipeptidylpeptidase-4
<b>DT2</b>	Diabète de type 2, diabétique de type 2
<b>DXA</b>	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> , absorptiométrie biphotonique
<b>EDTA</b>	Éthylène diamine tétraacétique

<b>ETAPP</b>	<i>Évaluation du Tissu Adipeux Pré et Post chirurgie bariatrique</i>
<b>FSP27</b>	<i>Fat-specific protein 27</i>
<b>GDR</b>	<i>Glucose disposal rate</i>
<b>GGT</b>	Gamma glutamyl transpeptidase
<b>GLP-1</b>	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
<b>GLUT4</b>	Transporteurs de glucose de type 4
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	Lipoprotéine de haute densité
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>HIF1<math>\alpha</math></b>	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
<b>HOMA-IR</b>	<i>Homeostasis model for the assessment of insulin resistance</i>
<b>HSCM</b>	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
<b>IECA</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>IGT</b>	Intolérance au glucose
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INS</b>	Instituts nationaux de santé
<b>IRCM</b>	Institut de recherches cliniques de Montréal
<b>IRO</b>	Obèse insulino-résistant
<b>IRS</b>	Substrat du récepteur de l'insuline
<b>ISI<sub>Matsuda</sub></b>	Indice de sensibilité à l'insuline de Matsuda
<b>ISO</b>	Obèse insulino-sensible
<b>JNK</b>	Kinase amino-terminales de c-Jun
<b>LAMB</b>	Laminine bêta
<b>LDL</b>	Lipoprotéine de faible densité
<b>LOX</b>	Lysyl oxydase
<b>NGT</b>	Tolérance normale au glucose
<b>NHANES</b>	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>NLRP3</b>	<i>NLR family pyrin domain containing-3</i>
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène

<b>OGTT</b>	<i>Oral glucose tolerance test</i>
<b>POP</b>	Polluant organique persistant
<b>PPAR</b>	<i>Peroxisome-proliferator-activated receptor</i>
<b>Pref-1</b>	<i>Preadipocyte factor-1</i>
<b>qRT-PCR</b>	Réaction en chaîne par polymérase en temps réel quantitative
<b>QUICKI</b>	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
<b>RI</b>	Résistance à l'insuline
<b>RMD</b>	Centre de chirurgie Rockland MD
<b>RYGB</b>	Dérivation gastrique avec anse de Roux-en-Y
<b>SAT</b>	<i>Subcutaneous adipose tissue</i>
<b>SCE</b>	Somme des carrés des écarts
<b>T2D</b>	<i>Type 2 diabetes</i>
<b>TAD</b>	Tension artérielle diastolique
<b>TAS</b>	Tension artérielle systolique
<b>TASC</b>	Tissu adipeux sous-cutané
<b>TAV</b>	Tissu adipeux viscéral
<b>T-Chol</b>	Cholestérol total
<b>TG</b>	Triglycéride
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>
<b>VAT</b>	<i>Visceral adipose tissue</i>

*À ma grand-mère, Marguerite,  
pour sa persévérance et sa confiance inébranlable.*

*À mon ami, David,  
pour sa force tranquille et sa résilience.*

*In memoriam.*

## REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier Dr Rémi Rabasa-Lhoret de m'avoir donné la chance de pouvoir mener mon projet de maîtrise au sein de son laboratoire. Merci pour votre confiance, et votre soutien dans les périodes plus difficiles. Vous êtes un homme, un clinicien et un chercheur exceptionnel.

J'aimerais aussi remercier Dre Marie-Soleil Gauthier pour son encadrement et pour m'avoir inculqué cette rigueur scientifique qui la caractérise si bien.

Je remercie mes collègues de laboratoire, qui ont su créer un climat de travail sain et stimulant, où il faisait bon évoluer au quotidien. Je remercie spécialement Annie Tardif pour son aide considérable.

Merci aux participants du projet ETAPP pour le temps précieux qu'ils ont consacré à ce projet qui me tient tant à cœur. Merci aussi à l'équipe de chirurgie bariatrique du Dr Pierre Y. Garneau, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, pour leur collaboration.

Je remercie les Instituts de Recherche en Santé du Canada de m'avoir octroyé une bourse d'études supérieures F. Banting & C. Best. Merci aussi à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, au Département de nutrition et à la Faculté des Études supérieures de l'Université de Montréal, à Diabète Québec et au Centre de Recherche du Diabète de Montréal pour leur soutien financier.

J'aimerais aussi remercier les membres du jury pour leurs commentaires justes et pertinents. Ils ont grandement contribué à l'amélioration de ce mémoire.

Enfin, merci à ma famille, à mes amis et à mon amoureux, Nicolas, pour les encouragements soutenus qui me poussent à me dépasser sans cesse.

## INTRODUCTION

La prévalence de l'obésité est en constante augmentation depuis les dernières décennies et ce, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement (1, 2). Définie comme une accumulation excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé (3), l'obésité est associée au développement de multiples complications telles que la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (DT2) (4). Or, tous les obèses ne sont toutefois pas égaux face au développement de telles comorbidités ; certains individus obèses demeurent métaboliquement sains et sensibles à l'insuline, et ce, malgré un indice de masse corporelle (IMC) et un pourcentage de masse grasse équivalents à ceux des individus obèses présentant des comorbidités métaboliques. Par conséquent, les individus obèses et sensibles à l'insuline (ISO) représentent un modèle humain unique permettant d'étudier les facteurs impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

À ce propos, les individus ISO présentent des profils métabolique et inflammatoire favorables comparativement aux obèses insulino-résistants (IRO) (5), et cette différence pourrait tirer sa source d'un meilleur fonctionnement du tissu adipeux. De fait, les sujets ISO semblent posséder un tissu adipeux moins inflammatoire que celui des patients IRO, et ils séquestrent mieux les acides gras dans leur tissu adipeux sous-cutané (6). Les mécanismes qui déclenchent les dysfonctions des tissus adipeux demeurent incertains, mais certaines études suggèrent qu'un phénomène de fibrose pourrait y contribuer (7, 8).

Par ailleurs, les Lignes directrices canadiennes de 2006 sur la prise en charge et la prévention de l'obésité chez les adultes et les enfants recommandent de concevoir un plan d'intervention multidisciplinaire intégré portant sur l'adoption de saines habitudes de vie comme traitement de première ligne chez les individus obèses (9). La chirurgie bariatrique est ensuite à envisager pour les patients atteints d'obésité sévère chez qui l'intervention axée sur le mode de vie n'a pas suffi pour atteindre un poids santé (9). Or, les bénéfices cliniques observés à la suite des chirurgies bariatriques vont bien au-delà de la perte de poids ; les chirurgies bariatriques permettent aussi d'améliorer un grand nombre de comorbidités associées à l'obésité, incluant la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (10).



Comme son titre l'indique, ce mémoire a pour but d'étudier la relation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez l'humain obèse avant, et après un processus de perte de poids induit par la chirurgie bariatrique. Cette relation a été évaluée chez des sujets présentant un continuum de résistance à l'insuline : des sujets obèses sensibles à l'insuline (ISO), des patients obèses et résistants à l'action de cette hormone (IRO) et des diabétiques de type 2 (DT2).

Le premier chapitre de ce mémoire se veut une recension des écrits portant sur l'obésité insulino-sensible, la fibrose des tissus adipeux et les bénéfices cliniques des chirurgies bariatriques. Les sections 1.3 et 1.4.2 de ce chapitre constituent une mise à jour du manuscrit :

K Chabot, MS Gauthier et R Rabasa-Lhoret,  
*Le paradoxe de l'obèse insulino-sensible.*  
Obésité, 2012. 7: p. 147-153.

Ce manuscrit discute du profil clinique des obèses métaboliquement sains, du rôle des dysfonctions du tissu adipeux dans le développement de complications métaboliques de l'obésité et du risque cardiométabolique à long terme des sujets ISO. Le manuscrit original est disponible en annexe I.

Après cette brève mise en contexte, le second chapitre de ce mémoire présentera les hypothèses et objectifs qui ont orienté les choix méthodologiques décrits dans le chapitre 3. Les résultats de ce mémoire sont présentés dans le chapitre 4 et sont suivis d'une discussion générale, qui constituera un cinquième chapitre.

## CHAPITRE 1 : MISE EN CONTEXTE

### 1.1 L'obésité

#### 1.1.1 Définition et prévalence

Bien qu'il existe plusieurs méthodes pour évaluer l'adiposité (circonférence de taille, bioimpédance, absorptiométrie biphotonique, etc.), les Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes définissent l'obésité par une valeur d'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ) supérieure à  $30 \text{ kg/m}^2$  (Tableau I, page 3) (11). Selon cette définition, 18,4 % des Canadiens de 18 ans et plus, soit environ 4,7 millions d'adultes, ont déclaré en 2012 avoir une taille et un poids qui les classaient dans la catégorie des personnes obèses (12). La prévalence de l'obésité est en constante augmentation depuis les dernières décennies et constitue une véritable épidémie touchant à la fois les pays développés et en développement (1, 2).

**Tableau I.** Classification du risque pour la santé en fonction de l'IMC.

Classification	IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 – 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 – 29,9	Accru
<b>Obésité</b>		
<b>Classe I</b>	30,0 – 34,9	Élevé
<b>Classe II</b>	35,0 – 39,9	Très élevé
<b>Classe III</b>	$\geq 40,0$	Extrêmement élevé

Adapté de (11). IMC : indice de masse corporelle.

#### 1.1.2 Les complications de l'obésité

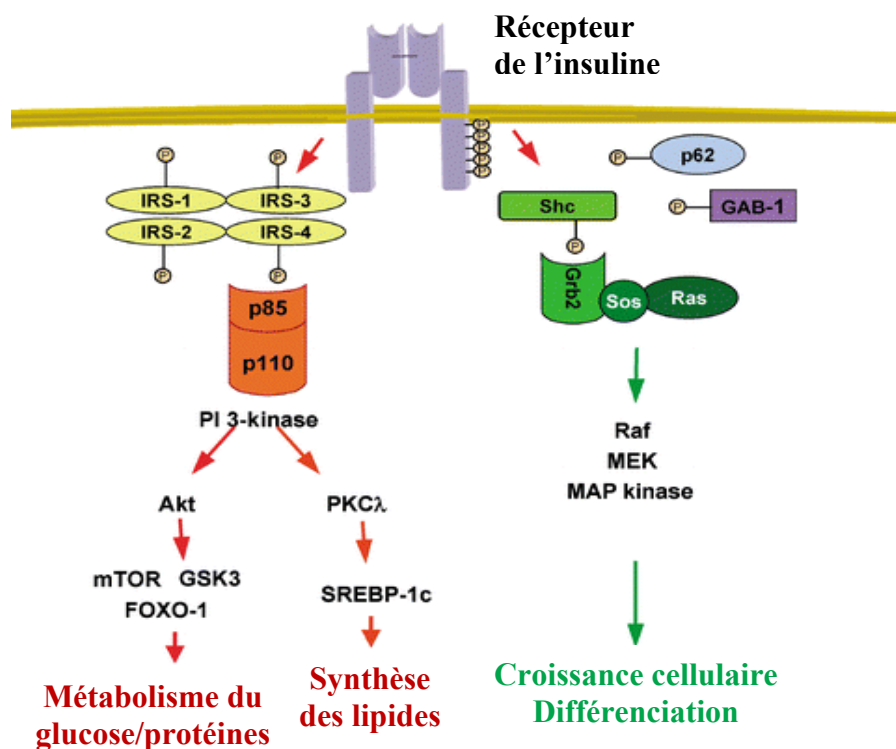
L'obésité est associée à un risque élevé de développer des complications dites cardiométaboliques, qui incluent l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'athérosclérose, la stéatose hépatique non-alcoolique, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (4).

L'obésité augmente aussi le risque de développer certaines complications non métaboliques telles que le syndrome d'apnée du sommeil, l'arthrose, les lithiases vésiculaires, certains cancers, l'anxiété et la dépression (13-15). Or, l'obésité et ses comorbidités ne sont pas sans conséquence sur l'économie. En effet, l'estimation du fardeau financier de l'obésité au Canada, défini en termes de coûts directs (c.-à-d. soins médicaux et hospitaliers, médicaments) et indirects (c.-à-d. valeur de la production économique perdue en raison des décès prématurés et des périodes d'invalidité) varie de 4,6 à 7,1 milliards de dollars annuellement (16), ce qui fait de cette condition l'une des priorités en matière de santé publique au Canada (17).

## **1.2 La résistance à l'insuline**

### **1.2.1 Effets de l'insuline**

L'insuline est une hormone produite par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Cette hormone est connue pour son rôle hypoglycémiant permettant d'assurer l'homéostasie du glucose, mais aussi pour son effet anabolisant. En effet, l'insuline favorise le captage du glucose en stimulant la translocation des transporteurs de glucose de type 4 (GLUT4) vers la membrane cytoplasmique des myocytes squelettiques et des adipocytes (18). De façon semblable, cette hormone facilite le captage des acides aminés et des acides gras par les tissus insulino-sensibles (p. ex. muscle squelettique, tissus adipeux). Son effet anabolisant se manifeste ensuite par la stimulation des voies de synthèse du glycogène, des protéines et des triglycérides, ainsi que par l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique, des voies de dégradation des stocks de glucides, de la lipolyse et du catabolisme protéique (19). Par ailleurs, en plus de ses effets métaboliques, l'insuline contribue à la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires (Figure 1, page 5) (20, 21).



**Figure 1.** Les voies de signalisation de l'insuline et leurs intermédiaires. La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche une cascade signalétique stimulant le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides, et favorisant la croissance et la différenciation cellulaire. Tiré de (20), avec permission.

### 1.2.2 Définition et étiologie de la résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est une incapacité d'une concentration normale d'insuline (endogène ou exogène) à produire une réponse biologique normale. Cet état peut être physiologique (p. ex. puberté, grossesse, vieillissement), iatrogénique (p. ex. corticothérapie, traitements anti-rétroviraux) ou pathologique (p. ex. infection, obésité, syndrome des ovaires polykystiques, syndrome de Cushing) (22, 23). Parmi toutes ces étiologies, la résistance à l'insuline induite par l'obésité demeure la plus prévalente (24).

La résistance à l'insuline est rarement attribuable à une absence ou à une perte de fonction du récepteur de l'insuline. En effet, les altérations du gène du récepteur à l'insuline, qu'elles soient congénitales ou acquises, sont associées aux cas d'insulino-résistance les plus rares et les plus extrêmes, tels que le lepréchaunisme, le syndrome de Rabson Mendenhall et les syndromes d'insulino-résistance de type A et B (25). Dans la majorité des cas, la résistance à l'insuline n'affecte que certaines voies de signalisation de cette hormone et est attribuable à

l'altération d'un ou plusieurs intermédiaires des cascades signalétiques de l'insuline (*cf.* Figure 1, page 5) (20). Par exemple, les résidus sérine des substrats du récepteur de l'insuline (IRS) peuvent être phosphorylés par des kinases amino-terminales de c-Jun (JNK) activés par des processus inflammatoires (p. ex. *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ )) ou lipotoxiques (p. ex. augmentation de la concentration d'acides gras libres) (26). Cette phosphorylation en résidus sérine (plutôt qu'en résidu tyrosine) a pour effet de réduire l'activité des IRS.

### 1.2.3 Méthodes d'évaluation de la résistance à l'insuline

Il existe plusieurs méthodes permettant d'évaluer le niveau de sensibilité/résistance à l'insuline, mais le clamp hyperinsulinémie-euglycémique développé par DeFronzo *et al.* (27) est considéré comme la technique de référence. Au cours de ce test, une dose supra-physiologique d'insuline est infusée en continu par voie intraveineuse, ce qui a pour effet de stimuler le captage du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux, tout en inhibant la néoglucogénèse dans le foie. Simultanément, une solution de dextrose est perfusée par voie intraveineuse de manière à maintenir une glycémie à jeun normale (5,0 mmol/L). Le débit d'infusion du dextrose dans les dernières minutes du test permet de déterminer le niveau de sensibilité à l'insuline du corps entier : plus le débit d'infusion est élevé, plus la sensibilité à l'insuline est grande.

Le clamp hyperinsulinémique-euglycémique est une technique coûteuse nécessitant une main-d'œuvre expérimentée. Par conséquent, elle est difficilement applicable dans un contexte clinique. De plus, il n'y a pas de consensus en ce qui a trait à la durée optimale du test, aux doses d'insuline à administrer, ni à la manière d'exprimer les résultats, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats rapportés dans les diverses études (28). Plusieurs indices (*cf.* Tableau II, page 7) ont donc été développés afin de simplifier l'évaluation de la sensibilité à l'insuline en utilisant les valeurs de glycémies et d'insulinémies à jeun ou mesurées lors d'un test dynamique tel que l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (29).

**Tableau II.** Principaux indices de sensibilité/résistance à l'insuline dérivés de la glycémie et de l'insulinémie à jeun ou de valeurs mesurées lors d'une HGPO.

Indice	Formule	Réf.
<b>Valeurs à jeun</b>		
HOMA-IR	$\text{glucose} \times \text{insuline} / 22,5$	(30)
QUICKI	$1 / [\log(\text{glucose}) + \log(\text{insuline})]$	(31)
QUICKI <sub>modifié</sub>	$1 / [\log(\text{glucose}) + \log(\text{insuline}) + \log(\text{AGL})]$	(32)
Disse	$12 \times [2,5 \times (\text{HDL}/\text{cholestérol total}) - \text{AGL}] - \text{insuline}$	(33)
<b>Valeurs lors de l'HGPO</b>		
ISI <sub>Matsuda</sub>	$10,000 / \sqrt{[(\text{glucose à jeun} \times \text{insuline à jeun}) \times (\bar{G} \times \bar{I})]}$	(34)
SI <sub>is</sub> OGTT	$1 / [\log(\sum \text{glucose } t_{0-30-90-120}) + \log(\sum \text{insuline } t_{0-30-90-120})]$	(35)

HOMA-IR : *Homeostasis model for the assessment of insulin resistance*, QUICKI : *Quantitative insulin sensitivity check index*, AGL : Acides gras libres, HDL : Lipoprotéines de haute densité, ISI : Indice de sensibilité à l'insuline, SI<sub>is</sub>OGTT : *Simple index assessing insulin sensitivity derived from oral glucose tolerance test*,  $\bar{G}$  : glycémie moyenne durant l'HGPO,  $\bar{I}$  : insulinémie moyenne durant l'HGPO, t : temps (minutes) durant l'HGPO.

#### 1.2.4 Le diabète de type 2

Normalement, une augmentation de la résistance à l'insuline induit une hypersécrétion compensatoire d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques, ceci dans le but de maintenir une glycémie normale. Toutefois, chez certains individus présentant une prédisposition génétique, la capacité du pancréas à compenser pour la résistance à l'insuline finira par faillir, ce qui résultera en une diminution progressive de la fonction des cellules  $\beta$  et ultimement au développement d'un diabète de type 2 (36).

Le diabète de type 2 (autrefois connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant) représente environ 90% des cas de diabètes sucrés, qui incluent le diabète de type 1 et le diabète gestationnel. Les critères diagnostiques chez l'adulte sont (37) :

- glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L, ou ;
- taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , ou ;
- glycémie 2h après une charge de 75 g de glucose  $\geq 11,1$  mmol/L, ou ;
- glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L.

À l'instar de l'obésité, la prévalence du diabète a augmenté significativement au cours de la dernière décennie, au Canada et dans le monde (38, 39). Environ 7% des Canadiens présentent un diabète de type 2 ; cette proportion dépasse 20% chez les Canadiens de 65 ans et plus (38). Par ailleurs, plus de 75% des Canadiens souffrant de diabète sont en surpoids ou obèses (38).

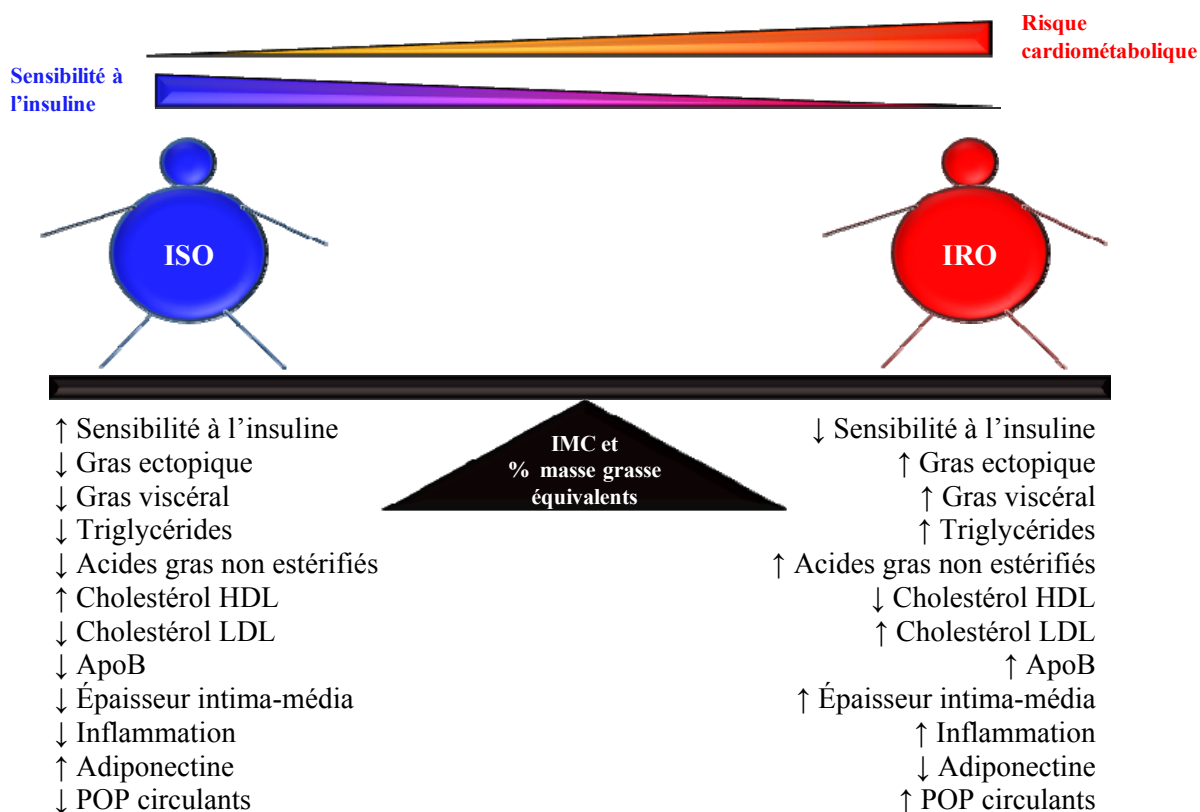
### **1.3 Le statut de l'obèse métaboliquement sain**

Tel que mentionné précédemment, l'obésité est associée à un risque accru de développer une résistance à l'insuline et des complications cardiométaboliques. Or, aussi paradoxal que cela puisse paraître, certains individus obèses semblent protégés contre le développement de ces complications, et ce, malgré un IMC et un pourcentage de masse grasse équivalents à ceux des individus obèses présentant des comorbidités métaboliques.

#### **1.3.1 Historique et prévalence**

Le phénotype de l'obèse « métaboliquement sain » a été décrit pour la première fois dans les années 80 (40) et a, depuis, fait l'objet d'un nombre grandissant de publications. Une étude du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2004 indiquait que jusqu'à 30-40% des adultes obèses des États-Unis ( $\geq 20$  ans) pourraient être métaboliquement sains, ce pourcentage variant selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique des sujets (41).

À ce jour, il n'existe toujours pas de définition standardisée permettant de classer un patient obèse comme étant métaboliquement sain. Une approche courante est de stratifier les patients obèses selon un seuil de sensibilité à l'insuline. Ainsi, les termes ISO et IRO sont communément utilisés pour décrire respectivement les patients obèses métaboliquement sains et sensibles à l'insuline, et ceux qui sont résistants à l'action de cette hormone. L'étude de tels sous-groupes a l'avantage majeur de permettre l'investigation des facteurs clés qui préviennent ou qui contribuent au développement de la résistance à l'insuline chez l'humain, et ce, indépendamment de l'obésité (Figure 2, page 9).



**Figure 2.** Profil clinique des individus ISO et IRO. Adapté de (5). ISO : obèse sensible à l'insuline, IRO : obèse résistante à l'insuline, IMC : indice de masse corporelle, HDL : lipoprotéines de haute densité, LDL : lipoprotéines de faible densité, ApoB : apolipoprotéine B, POP : polluants organiques persistants.

### 1.3.2 Profil clinique

En termes de paramètres glycémiques, il a été rapporté que pour un IMC et un pourcentage global de masse grasse équivalents (42-48), les sujets ISO présentent une insulinoémie à jeun et des taux d'HbA1c moindres, ainsi qu'une meilleure tolérance au glucose que les sujets IRO (40, 43, 46-53). Par ailleurs, les individus ISO préserveraient une meilleure fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques que les individus IRO (53).

Les patients obèses ISO présenteraient également un profil lipidique favorable mis en évidence par des concentrations circulantes inférieures de triglycérides (TG) (42, 43, 45-47, 49-52, 54-59), d'acides gras libres (AGL) (43, 56, 59), de cholestérol LDL (45, 50, 57, 59) et d'apolipoprotéine B (ApoB) (45, 46, 60), ainsi que par des concentrations plus élevées de cholestérol HDL (42, 43, 45-47, 50, 53-55, 57-59, 61) comparativement aux patients IRO. De



plus, les patients ISO accumuleraient moins de graisse dans les sites ectopiques tels que la graisse viscérale (42-46), les tissus myocardiques (62), les muscles squelettiques (63) et le foie (43, 61, 63). L'accumulation réduite de graisse hépatique se traduirait d'ailleurs par une plus faible prévalence de stéatohépatite non-alcoolique (63) et par des concentrations circulantes d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT)) inférieures aux IRO (43, 50-52, 57, 59, 60). L'ensemble de ces résultats suggère que les patients obèses insulino-sensibles ont une meilleure capacité à stocker les graisses dans le tissu adipeux sous-cutané et qu'ils en emmagasinent moins dans le tissu adipeux viscéral, le muscle et le foie, des organes dans lesquels l'accumulation de lipides ectopiques est hautement associée au développement de la résistance à l'insuline et de complications métaboliques (64).

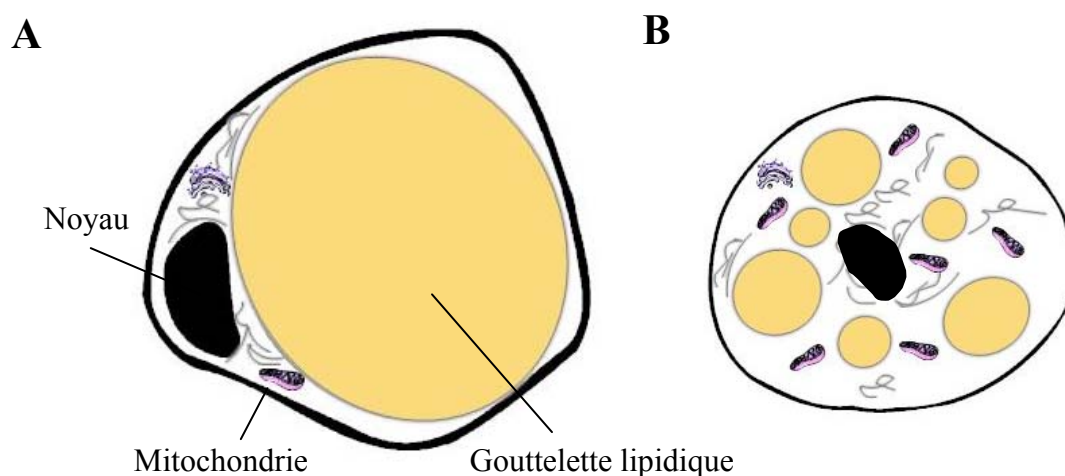
Par ailleurs, les individus ISO auraient une pression artérielle inférieure, souvent normale (43, 49-51, 56, 57), et présentent une moindre épaisseur de l'intima-média de la carotide (un marqueur d'athérosclérose) comparativement aux IRO (63), bien qu'une étude suggère que ces deux dernières variables demeurent supérieures à celles des individus de poids normal (49). L'ensemble de ces paramètres cliniques suggère un risque réduit de maladies cardiovasculaires chez les ISO, comparativement aux IRO. Néanmoins, la discordance observée entre certaines études prospectives ne permet pas de tirer de conclusion claire en ce qui a trait à la protection cardiométabolique des sujets ISO à long terme (65). Il est probable que cette discordance soit en partie liée aux multiples méthodes de classification utilisées.

Finalement, il a été démontré que comparativement aux patients IRO, les sujets ISO ont des concentrations circulantes plus faibles de polluants organiques persistants (46) et de molécules inflammatoires telles que la protéine C-réactive (CRP) (42, 43, 45-47, 50), la chémérine (43), le TNF $\alpha$  (66) et l'interleukine-6 (IL-6) (45, 61, 66). Certaines études ont aussi rapporté des niveaux augmentés d'adiponectine, une adipokine qui possède des propriétés anti-inflammatoires et insulino-sensibilisantes bien connues (43, 47, 66-68). Contrairement aux IRO, les individus ISO présentent donc un profil inflammatoire systémique favorable, et cette différence pourrait tirer sa source d'un meilleur fonctionnement du tissu adipeux.

## 1.4 Le tissu adipeux

### 1.4.1 Anatomie du tissu adipeux

Il existe deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux brun et le tissu adipeux blanc. Ces deux tissus se distinguent entre autres par 1) la structure de leurs adipocytes, qui sont multiloculaires dans le premier, et uniloculaires dans le second, et 2) par leur contenu en mitochondries, qui sont plus abondantes dans les adipocytes bruns (Figure 3, page 11) (69).



**Figure 3.** Structure de l'adipocyte blanc et brun. **(A)** L'adipocyte blanc est constitué d'une seule gouttelette lipidique, qui occupe près de 90% du volume de la cellule. Les mitochondries sont peu nombreuses et concentrées autour du noyau, situé en périphérie de la cellule. **(B)** L'adipocyte brun est constitué de plusieurs petites gouttelettes lipidiques et d'un plus grand nombre de mitochondries. Le noyau est central et le cytoplasme abondant.

Qu'il soit brun ou blanc, le tissu adipeux est composé de plusieurs types de cellules ; les adipocytes matures constituent environ un tiers du tissu, alors que les deux derniers tiers forment une fraction dite stromale-vasculaire constituée de capillaires sanguins, de fibres nerveuses (principalement noradrénergiques (69)), de fibroblastes, de préadipocytes, de cellules immunitaires, etc. Les adipocytes sont regroupés en lobules délimités par du tissu conjonctif : les septa (70).

Par ailleurs, le tissu adipeux blanc est subdivisé en deux sous-types physiologiquement distincts : le tissu adipeux sous-cutané, situé sous la peau, et le tissu adipeux viscéral, que l'on

retrouve à l'intérieur de la cavité abdominale et de certains tissus ectopiques (71). Comparativement au tissu adipeux sous-cutané, le tissu adipeux viscéral est moins sensible à l'insuline, présente une activité lipolytique plus élevée, contient un plus grand nombre de cellules immunitaires et sécrète davantage de cytokines pro-inflammatoires (71, 72). Par conséquent, l'accumulation excessive de tissu adipeux viscéral est associée à une augmentation du risque de développer des complications cardiométaboliques, et ce, indépendamment du niveau d'adiposité globale (72).

#### 1.4.2 Dysfonctions du tissu adipeux blanc

##### 1.4.2.1 *Inflammation*

Le tissu adipeux blanc fut longtemps considéré comme un simple réservoir emmagasinant l'énergie sous forme de graisse lors de bilan énergétique positif, puis libérant cette énergie sous forme d'acides gras selon les besoins des tissus périphériques. Ce tissu est aussi reconnu pour sa fonction d'isolant thermique et mécanique (73). Or, il est maintenant clair que le tissu adipeux blanc assume une fonction endocrine importante et qu'il sécrète une myriade d'hormones, d'adipokines et de cytokines exerçant une influence sur le métabolisme et le système immunitaire.

Un lien de causalité entre l'obésité, l'inflammation et la résistance à l'insuline a été rapporté pour la première fois par Hotamisligil *et al.* (74) et Feinstein *et al.* (75). Les deux groupes ont observé que le TNF $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire surproduite par le tissu adipeux des individus obèses comparativement aux sujets de poids normal, pouvait causer la résistance à l'insuline.

Les dysfonctions du tissu adipeux observées chez les individus obèses se caractérisent entre autres par une expression et une sécrétion excessives d'une multitude de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (p. ex. TNF $\alpha$ , *CC chemokine ligand 5* (CCL5), IL-6, CRP et chémérine) (76). Cette inflammation du tissu adipeux résulterait en grande partie de l'attraction, l'infiltration et l'activation de cellules immunitaires (77, 78). En effet, plusieurs études menées tant chez l'humain que chez le rongeur ont rapporté une présence accrue de macrophages dans le tissu adipeux des individus obèses comparativement aux sujets de poids

normal (79-82). Tous les obèses ne sont toutefois pas égaux face à l'inflammation des tissus adipeux. Ainsi, il a été rapporté que pour un même niveau d'obésité, les individus IRO auraient davantage de macrophages dans leurs tissu adipeux comparativement aux ISO (43, 51, 83, 84). On dénote aussi une proportion accrue de lymphocytes T produisant l'IL-17 et l'IL-22 dans le tissu adipeux sous-cutané des individus IRO (61). La production d'IL-1 $\beta$  serait pour sa part augmentée dans le tissu adipeux viscéral des sujets IRO, ce qui témoigne d'une suractivation de l'inflammasome *NLR family pyrin domain containing-3* (NLRP3) chez ces individus (51). En outre, les adipocytes d'individus IRO secrèteraient davantage d'acide arachidonique (48), un acide gras polyinsaturé de la famille des oméga-6 impliqué dans la synthèse d'éicosanoïdes pro-inflammatoires. Finalement, plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire (51, 84, 85) et la synthèse de récepteurs des chimiokines (84) seraient davantage exprimés dans le tissu adipeux des patients IRO comparativement aux ISO. Ce plus haut degré d'inflammation serait observé tant dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu sous-cutané, bien que le tissu viscéral semble davantage affecté (43, 85-87).

#### 1.4.2.2 *Stockage inefficace des lipides*

Outre le fait qu'ils semblent posséder un tissu adipeux moins inflammatoire que celui des patients IRO, les patients ISO auraient aussi une meilleure capacité de stockage des graisses dans leur tissu adipeux sous-cutané. D'une part, ceci pourrait être attribuable à une meilleure capacité d'adipogénèse (processus au cours duquel les préadipocytes deviennent des adipocytes matures et fonctionnels). En effet, on observerait une plus forte expression de gènes impliqués dans l'adipogénèse et la différenciation terminale des adipocytes (p. ex. *peroxisome-proliferator-activated receptor* (PPAR)  $\gamma$ 1 et 2, adiponectine) (55) et une moindre expression de facteurs inhibant l'adipogénèse (p. ex. *preadipocyte factor-1* (Pref-1)) (88) chez les individus ISO comparativement aux IRO.

D'autre part, ceci pourrait être attribuable à une meilleure capacité de conservation des lipides dans les adipocytes matures des individus ISO. En effet, Puri *et al.* (89) ont rapporté que le tissu adipeux de ces individus présentait une expression plus importante de trois protéines associées aux gouttelettes lipidiques et jouant un rôle dans la rétention des lipides sous forme de triglycérides, soit les *cell death-inducing DNA fragmentation factor  $\alpha$*  (DFFA)-

*like effector a* (Cidea), *cell death-inducing DFFA-like effector c* (Cidec)/*fat-specific protein 27* (FSP27) et la périlipine.

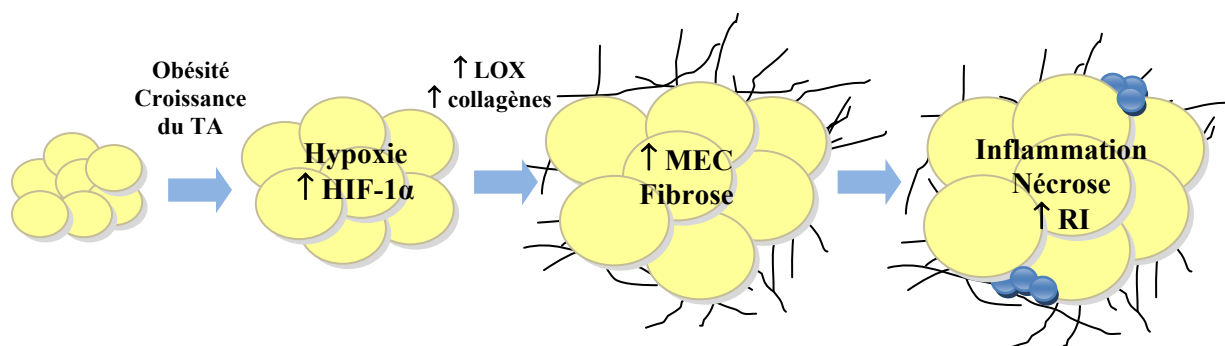
### 1.5 La fibrose du tissu adipeux

Les dysfonctions du tissu adipeux semblent donc constituer un nouvel élément permettant de différencier les individus ISO et IRO. Les mécanismes qui déclenchent ces dysfonctions demeurent incertains. Néanmoins, certaines études suggèrent que la fibrose pourrait être impliquée.

Le processus de cicatrisation est essentiel au remplacement des cellules endommagées par des stimuli aigus (p. ex. infection, trauma) ou chroniques (p. ex. inflammation). La cicatrisation normale d'un tissu se déroule d'une manière linéaire et ordonnée, caractérisée par trois phases : inflammatoire, proliférative et de remodelage (90). Lorsque les dommages persistent durant une longue période, et que l'inflammation, la destruction tissulaire et la réparation des tissus coexistent, le processus de cicatrisation devient alors pathologique et résulte en un remodelage considérable et éventuellement irréversible de la matrice extracellulaire (composée entre autres de fibres de collagènes, d'élastine, de fibronectine et de protéoglycanes (7)). On parle alors d'un état de fibrose, un mécanisme qui peut altérer la fonction de différents tissus tels les poumons, les reins, la peau et le foie (91). Le phénomène de la fibrose a aussi été mis en évidence dans le tissu adipeux d'humains obèses (92-100).

La matrice extracellulaire du tissu adipeux est majoritairement constituée de fibronectine (101) et de fibres de collagène, principalement de type I, III et VI (93). Cette matrice confère au tissu adipeux une structure, tout en lui procurant suffisamment de flexibilité pour permettre son expansion. Halberg *et al.* (8) suggèrent qu'un phénomène d'hypoxie pourrait causer l'accumulation excessive de matrice extracellulaire observée chez les individus obèses (*cf.* Figure 4, page 15). En effet, on observerait un écart entre le taux de croissance du tissu adipeux et la vitesse d'angiogénèse, ce qui générerait un stress hypoxique local. En réponse à cet état d'hypoxie, les adipocytes activeraient la transcription du *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF1 $\alpha$ ), dont le rôle est de déclencher une réponse angiogénique. Parallèlement, le facteur HIF1 $\alpha$  induit la transcription de gènes associés au développement de la fibrose, dont celui de la lysyl oxydase (LOX), une enzyme impliquée dans la formation et la stabilisation du

réseau de collagènes et d'élastine dans l'espace extracellulaire du tissu (102). L'activation de l'HIF1 $\alpha$  initierait donc une réponse profibrotique qui mènerait ultimement à une augmentation du stress mécanique exercé sur les adipocytes en expansion et à leur nécrose.



**Figure 4.** Représentation schématique du mécanisme par lequel la fibrose du tissu adipeux serait associée au développement de la résistance à l'insuline. Adapté de (101), avec permission. TA : tissu adipeux, HIF-1 $\alpha$  : *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*, LOX : lysyl oxydase, MEC : matrice extra-cellulaire, RI : résistance à l'insuline.

Les études menées chez le rongeur ont permis d'établir un lien direct entre la fibrose du tissu adipeux et la résistance à l'insuline (7, 8). Néanmoins, les études menées chez l'humain ne montrent toujours pas d'association claire entre ces deux variables (*cf.* Tableau III, page 16). D'une part, Spencer *et al.* rapportent que la sensibilité à l'insuline est inversement corrélée avec les niveaux d'expression des gènes codant pour les collagènes de types V $\alpha$ 1 et VI $\alpha$ 1 (94), ainsi qu'avec les pourcentages de fibrose et de collagène VI dans le tissu adipeux sous-cutané (97). De façon similaire, Munoz *et al.* montrent que les niveaux d'expression du gène codant pour le collagène de type VI $\alpha$ 3 dans le tissu adipeux sous-cutané étaient négativement associés aux taux de disposition du glucose mesurés au cours de clamps hyperinsulinémiques-euglycémiques (103). Récemment, Dankel *et al.* ont montré que des sujets obèses insulino-résistants exprimaient davantage le gène du collagène VI $\alpha$ 3 dans leur tissu adipeux sous-cutané que des sujets obèses sensibles à l'insuline appariés en fonction de l'âge, le sexe, l'IMC et le pourcentage de masse adipeuse (104). D'autre part, Pasarica *et al.* (96) ont comparé les niveaux de résistance à l'insuline (HOMA-IR) d'hommes en surpoids ou obèses classés selon leur niveau d'expression du gène codant pour collagène de type VI $\alpha$ 3 (expression faible, moyenne ou élevée) dans le tissu adipeux sous-cutané et n'ont montré

aucune différence significative entre les groupes. De même, Divoux *et al.* ne rapportent aucune association entre les pourcentages de fibrose dans les tissus adipeux sous-cutané et viscéral, le niveau d'insulinorésistance (QUICKI) et le statut diabétique (93). Somme toute, l'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline demeure toujours à établir chez l'humain.

**Tableau III.** Sommaire des études portant sur l'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez l'humain

Études	Principaux résultats rapportés	Réf.
<b>Présence d'association</b>		
<b>Spencer <i>et al.</i> (2010)</b>	% Fibrose TAS vs Log SI : $r = -0,66$ % Collagène VI dans TAS vs Log SI: $r = -0,58$	(97)
<b>Spencer <i>et al.</i> (2011)</b>	ARNm COL5A1 dans TAS vs Log SI : $r = -0,34$ ARNm COL6A1 dans TAS vs Log SI : $r = -0,33$	(94)
<b>Munoz <i>et al.</i> (2013)</b>	ARNm COL6A3 dans TAS vs GDR : $r = -0,34$	(103)
<b>Dankel <i>et al.</i> (2014)</b>	ARNm COL6A3 sont 2,6 fois plus élevés dans le TAS des sujets IRO vs ISO	(104)
<b>Absence d'association</b>		
<b>Pasarica <i>et al.</i> (2009)</b>	Aucune différence de HOMA-IR entre les sujets en surpoids ou obèses ayant des niveaux faibles, moyens ou élevés d'ARNm COL6A3 dans le TAS	(96)
<b>Divoux <i>et al.</i> (2010)</b>	% Fibrose TAS vs QUICKI : NS % Fibrose TAV vs QUICKI : NS	(93)

TAS : tissu adipeux sous-cutané, SI : sensibilité à l'insuline, ARNm : acide ribonucléique messenger, COL5A1 : gène du collagène de type 5 $\alpha$ 1, COL6A1 : gène du collagène de type 6 $\alpha$ 1, COL6A3 : gène du collagène de type 6 $\alpha$ 3, GDR : *glucose disposal rate* mesuré au cours d'un clamp hyperinsulinémique-euglycémique, IRO : obèse résistant à l'insuline, ISO : obèse sensible à l'insuline, HOMA-IR : *Homeostasis model for the assessment of insulin resistance*, TAV : tissu adipeux viscéral, QUICKI : *Quantitative insulin sensitivity check index*.

## 1.6 Prise en charge non chirurgicale de l'obésité

Les Lignes directrices canadiennes de 2006 sur la prise en charge et la prévention de l'obésité chez les adultes et les enfants recommandent de concevoir un programme

d'intervention axé sur la modification du mode de vie comme traitement de première ligne chez les individus obèses (9). Ce programme de changement du mode de vie devrait inclure trois volets intégrés : nutrition, activité physique et soutien psychologique (Tableau IV, page 17). Le but de cette intervention est d'entraîner une perte de poids correspondant à 5 % à 10 % du poids corporel en 6 mois ; une perte de poids modeste, suffisante pour réduire le risque cardiométabolique (105).

**Tableau IV.** Description de la prise en charge interdisciplinaire axée sur les habitudes de vie dans le traitement de l'obésité

Volet d'intervention	Recommandations
<b>Nutrition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation et encadrement par un diététiste qualifié</li> <li>• Réduire l'apport énergétique quotidien de 500 à 1000 kcal</li> <li>• Encourager une alimentation riche en protéines et/ou à faible teneur en lipides, selon les ANR.</li> </ul>
<b>Activité physique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation et encadrement par un kinésologue</li> <li>• Débuter par 30 minutes d'intensité modérée, de 3 à 5 fois par semaine. Cibler <math>\geq 60</math> minutes quotidiennement.</li> <li>• Encourager l'entraînement en endurance</li> </ul>
<b>Psychologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation et encadrement par un psychologue clinicien</li> <li>• Entreprendre une thérapie cognitivo-comportementale</li> </ul>

Adapté de (9). ANR : apports nutritionnels de référence.

### 1.7 La chirurgie bariatrique

Lorsque l'intervention portant sur les habitudes de vie ne suffit pas pour atteindre un poids santé (ou plutôt lorsque les changements d'habitudes de vie ne permettent pas l'atteinte d'une perte de poids de 5 % à 10 % du poids corporel en 6 mois), la chirurgie bariatrique est alors à envisager pour les patients atteints d'obésité sévère ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  avec comorbidité) (9). Les diverses techniques d'intervention en chirurgie bariatrique (Figure 5, page 20) reposent sur l'exploitation de deux mécanismes pour induire une perte de poids : la restriction gastrique et/ou la malabsorption intestinale. Les techniques restrictives



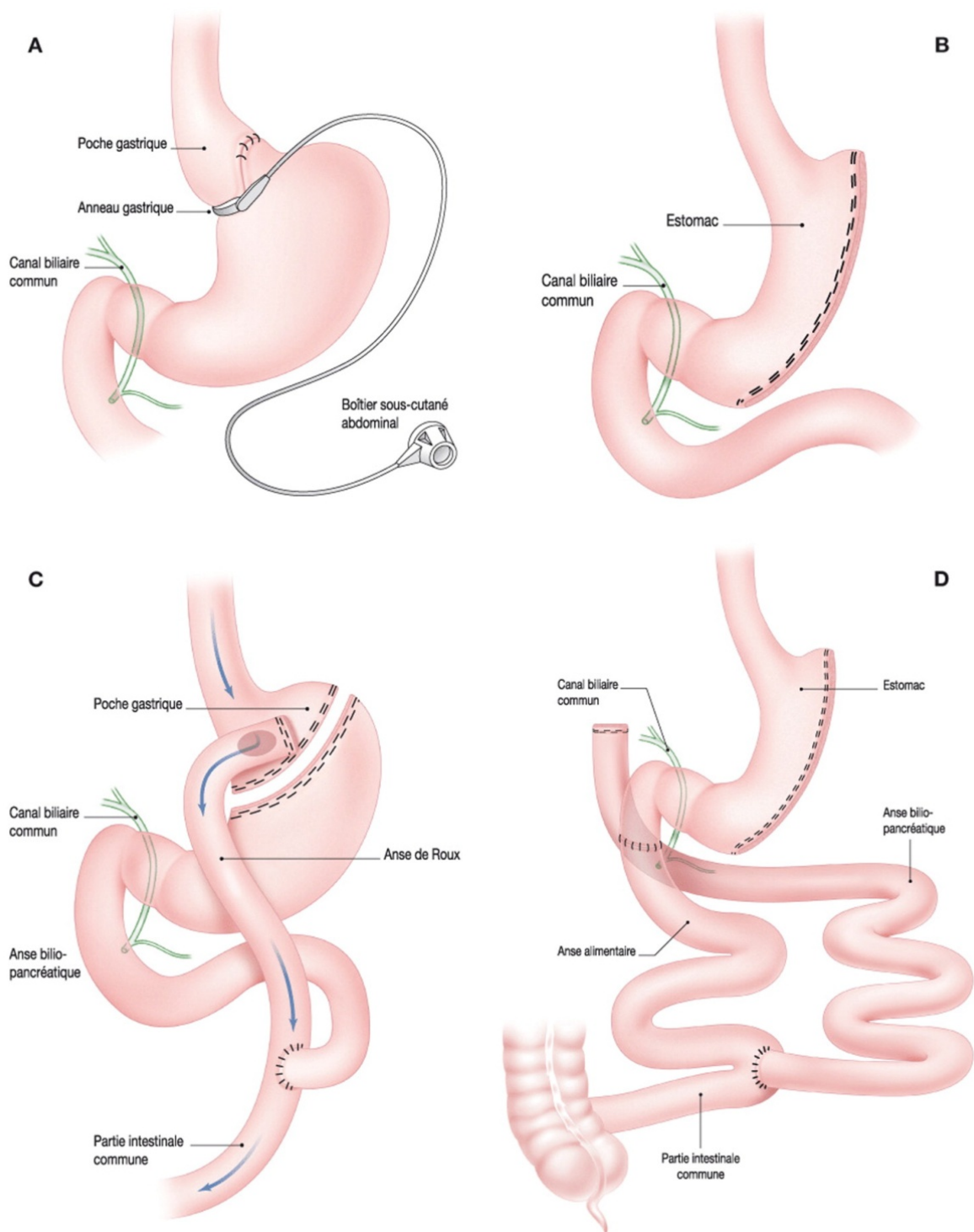
(p. ex. anneau gastrique, gastrectomie verticale) réduisent le volume de l'estomac, ce qui a pour effet de limiter les apports alimentaires et de produire un sentiment de satiété précoce (106). Certaines techniques chirurgicales ajoutent une composante malabsorbative à la restriction gastrique. Ces techniques dites mixtes (p. ex. dérivation gastrique avec anse de Roux-en-Y (RYGB), dérivation biliopancréatique) réduisent la taille de l'estomac, puis créent une anastomose entre la poche gastrique résiduelle et l'intestin distal. Ceci a pour effet de court-circuiter une partie de l'intestin et de diminuer la surface d'absorption intestinale (106).

### 1.7.1 Les bénéfices cliniques

Les bénéfices cliniques observés à la suite des chirurgies bariatriques en font davantage des chirurgies métaboliques que de simples interventions de perte de poids. En effet, en plus d'induire une perte de poids importante, les chirurgies bariatriques sont plus efficaces que les interventions non-chirurgicales pour améliorer un grand nombre de comorbidités associées à l'obésité (p. ex. hypertriglycémie, hypercholestérolémie, apnée du sommeil) (10, 107-110). De façon surprenante, les chirurgies bariatriques ont un effet positif très important sur l'homéostasie du glucose et peuvent même mener à une rémission complète du diabète de type 2, et ce, même chez des patients présentant un stade avancé de la maladie (108). Ainsi, certaines études rapportent des taux de rémission du diabète de type 2 d'environ 80% (111) et 66% (112) après la RYGB et la gastrectomie verticale, respectivement. Par ailleurs, les patients qui ne présentent pas de rémission complète de leur diabète de type 2 après la chirurgie bariatrique ont généralement besoin de doses significativement réduites d'agents antidiabétiques pour contrôler leur glycémie (10, 108, 109, 113-115). Les mécanismes qui contribuent à la rémission du diabète de type 2 demeurent toujours à préciser, mais ils toucheraient autant la réduction de la résistance à l'insuline que le rétablissement de la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas (116-121). Les hormones gastro-intestinales, dont les taux sanguins sont augmentés après de nombreuses procédures (122), joueraient un rôle important dans le processus de rémission du diabète de type 2 après la chirurgie bariatrique (119, 120, 123). Ces hormones, telles que le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), sont impliquées dans la sécrétion de l'insuline et/ou le contrôle de la satiété. Néanmoins, d'autres mécanismes, incluant la restriction calorique induite par la chirurgie bariatrique (124), pourraient contribuer à la réversibilité du diabète de type 2. Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'effet de

la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique sur la fibrose du tissu adipeux. À ce jour, les études publiées suggèrent que le niveau de fibrose dans le tissu adipeux demeurerait constant malgré une perte de poids massive (92, 100).

En somme, les dysfonctions du tissu adipeux semblent jouer un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité. Or, certains individus obèses demeurent sensibles à l'action de cette hormone et constituent un modèle humain unique permettant d'étudier les facteurs qui peuvent soit contribuer, soit prévenir le développement de certaines complications métaboliques de l'obésité. La fibrose des tissus adipeux est un élément qui pourrait différencier les individus ISO et IRO, mais les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir un lien clair entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez l'humain. Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la fibrose des tissus adipeux pendant un processus de perte de poids et aucune n'a étudié l'effet de la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique sur l'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline.



**Figure 5.** Représentation schématique de quelques techniques d'intervention communément utilisées en chirurgie bariatrique : anneau gastrique (A), gastrectomie verticale (*sleeve gastrectomy*, B), dérivation gastrique avec anse de Roux-en-Y (*gastric bypass*, C), dérivation biliopancréatique (D). Tiré de (125), avec permission.

## **CHAPITRE 2 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS**

### **2.1 Hypothèses**

Les hypothèses du présent mémoire sont :

1. La fibrose des tissus adipeux est positivement associée à la résistance à l'insuline chez l'humain obèse ;
2. La chirurgie bariatrique réduit les niveaux de fibrose du tissu adipeux sous-cutané et améliore parallèlement la sensibilité à l'insuline.

### **2.2 Objectifs**

Pour vérifier ces hypothèses, les objectifs spécifiques du présent mémoire sont :

1. Comparer les niveaux de fibrose dans des biopsies de tissus adipeux viscéral et sous-cutané d'individus obèses ISO, IRO et DT2 (étude transversale) ;
2. Établir une corrélation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez ces sujets obèses avant la chirurgie (étude transversale) ;
3. Étudier l'effet de la chirurgie bariatrique sur la fibrose du tissu adipeux sous-cutané, la résistance à l'insuline et le lien qui unit ces deux variables (étude prospective).

### **2.3 Contribution de l'étudiante**

Dans le cadre de cette maîtrise en nutrition, j'ai assuré en grande partie la coordination du projet « *Évaluation du Tissu Adipeux Pré et Post chirurgie bariatrique* » (ETAPP) décrit ci-après. En premier lieu, j'ai contribué à l'élaboration du protocole de recherche et des formulaires de consentement, en plus d'assurer leur soumission et renouvellements auprès des comités d'éthique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM). J'ai aussi contribué significativement au développement des fiches de collecte de données cliniques (CRF). J'ai effectué le recrutement des patients,

pris en charge leur phénotypage pré- et éventuellement post-chirurgical, assisté à leur chirurgie et assuré un suivi téléphonique bimensuel auprès de chacun d'eux. Par ailleurs, j'ai pris en charge la saisie des données cliniques, l'acquisition, la vérification et l'analyse des données en microscopie, en plus de procéder à l'extraction de l'ARN et aux analyses par qRT-PCR. Par ailleurs, j'ai effectué une partie des dosages de l'insuline par immunoessais. Pour terminer, au cours de ma maîtrise, j'ai rédigé et publié un article de recension des écrits sur l'obésité insulino-sensible, en plus de présenter les résultats préliminaires de ce projet dans plusieurs congrès locaux et un symposium international.

Pour l'ensemble de ces tâches, j'ai bénéficié d'un soutien considérable de la part de Dre Marie-Soleil Gauthier (initiation aux qRT-PCR, analyses préliminaires), de Dr Rémi Rabasa-Lhoret (conduite de l'étude, biopsies de TASC post-chirurgie), d'Annie Tardif (initiation aux dosages de l'insuline et à l'extraction d'ARN) et de Dr Dominic Fillion (initiation à la microscopie). D'autre part, ce projet de recherche a été rendu possible grâce à une étroite collaboration avec l'équipe de chirurgie bariatrique du Dr Pierre Y. Garneau, à l'HSCM.

## CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE

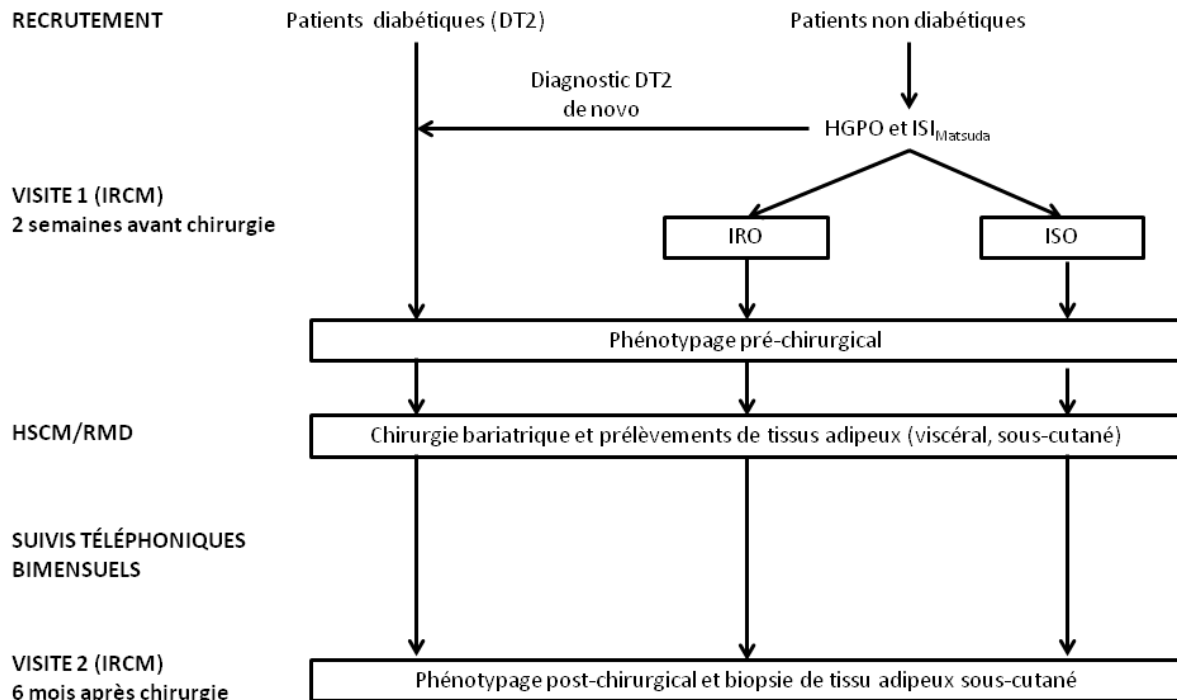
### 3.1 Sujets

Au total, 27 sujets obèses en attente de chirurgie bariatrique (gastrectomie verticale) ont été inclus dans cette étude. L'éligibilité des sujets pressentis a été préalablement évaluée par une infirmière clinicienne (Martine Goulet) de l'équipe du Dr Pierre Y. Garneau, chirurgien général à l'HSCM, à partir des informations consignées aux dossiers médicaux. Les critères d'inclusion étaient : IMC de 35,0-55,0 kg/m<sup>2</sup>, âgés de 18 à 60 ans, sédentaires (< 3 heures d'activité physique régulière par semaine). Les critères d'exclusion étaient :

- Diabète de type 1 ;
- Diabète de type 2 d'une durée > 10 ans ;
- Événement aigu dans les 6 derniers mois (p. ex. infarctus du myocarde, hémorragie cérébrovasculaire, angine instable, maladie vasculaire périphérique, angioplastie, hospitalisation > 4 jours) ;
- Épisode infectieux dans le dernier mois ;
- Histoire de maladies inflammatoires chroniques ou de cancer ;
- Maladie non contrôlée de l'hypophyse ou de la glande thyroïde ;
- Troubles de la coagulation connus ;
- Traitement par insuline ;
- Prise de substances psychoactives, d'agonistes adrénergiques ou de médicaments pouvant influencer le métabolisme du glucose ou favoriser la perte de poids ;
- Prise d'hypotenseurs ou d'hypolipémiants (à moins que la dose ne fut stable depuis 3 mois) ;
- Hormonothérapie substitutive de la ménopause ;
- Traitement anticoagulant (à l'exception de l'AAS en dose < 325mg ou d'une dose pouvant être cessée pendant au moins 5 jours) ;
- Résultats d'analyses biologiques nécessitant un traitement pharmacologique rapide ou une investigation médicale ;
- Histoire d'abus d'alcool ou de drogues ;
- Claustrophobie.

Les coordonnées téléphoniques des sujets répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont par la suite été transmises à un membre de l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret, directeur de la Plateforme de recherche en obésité, métabolisme et diabète (PROMD) à l'IRCM, afin que leur intention de participer soit confirmée lors d'une entrevue téléphonique.

Tous les sujets recrutés ont lu et signé un formulaire de consentement avant le début des procédures, lesquelles avaient été préalablement approuvées par les comités d'éthique de la recherche de l'IRCM (*cf.* Annexe II) et de l'HSCM (*cf.* Annexe III). Le déroulement de l'étude est illustré sur la Figure 6, à la page 24.



**Figure 6.** Déroulement de l'étude ETAPP. DT2 : diabète de type 2, IRCM : Institut de recherches cliniques de Montréal, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, ISI<sub>Matsuda</sub> : indice de sensibilité à l'insuline de Matsuda, ISO : obèses insulino-sensibles, IRO : obèses insulino-résistants, HSCM : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, RMD : Centre de chirurgie Rockland MD.

## 3.2 Phénotypages pré et post-opératoires

### 3.2.1 Hyperglycémie provoquée par voie orale

La tolérance au glucose des sujets non diabétiques a été déterminée à l'aide d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Après un premier prélèvement sanguin à jeun (jeûne préalable de 12 heures), les patients ont ingéré par voie orale une solution de 75 g de glucose dilué dans 300 ml d'eau (Glucodex®) en moins de 5 minutes. Des prélèvements sanguins ont ensuite été effectués par une infirmière expérimentée par cathéter veineux antécubital à toutes les 30 minutes et pour une durée totale de 2 heures. Le sérum a été collecté dans des tubes Vacutainer® contenant un gel séparateur de sérum. Après prélèvement, les tubes ont été conservés à température ambiante pendant 30 minutes, puis ont été centrifugés à 4°C pendant 15 minutes à 4000 rpm. Le sérum a ensuite été aliquoté et conservé au congélateur à -80°C. Le plasma a été recueilli dans des tubes Vacutainer® contenant de l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA). Après prélèvement, les tubes ont immédiatement été centrifugés à 4°C pendant 15 minutes à 4000 rpm. Le plasma a ensuite été aliquoté et conservé au congélateur à -80°C jusqu'au moment des analyses. Les patients ayant reçu un diagnostic de DT2 de novo lors de l'HGPO ont été inclus dans le groupe DT2. L'épreuve d'HGPO n'a pu être reproduite après la chirurgie, le volume gastrique résiduel étant inférieur au volume de la solution de glucose à ingérer lors du test.

### 3.2.2 Analyses sanguines

Les glycémies plasmatiques lors de l'HGPO ont été mesurées en duplicata par dosage enzymatique (glucose oxydase) à l'aide du système YSI 2300 STAT Plus™ (YSI Inc, Yellow Springs, Ohio, USA). Les concentrations plasmatiques d'insuline ont été mesurées en duplicata par radioimmunoessais à l'aide d'une trousse commerciale spécifique pour l'insuline humaine (Millipore Corp., Billerica, MA, USA).

Les concentrations plasmatiques d'hémoglobine glyquée (HbA1c), la GGT et les paramètres hématologiques ont été mesurés au laboratoire de l'Hôtel-Dieu de Montréal, selon les procédures internes usuelles. Les concentrations sériques d'ALT et AST, de cholestérol total, de triglycérides et de lipoprotéines (HDL et LDL) ont été recueillies à partir des données inscrites aux dossiers médicaux des participants à l'HSCM (bilan pré-chirurgical usuel).



### 3.2.3 Sensibilité à l'insuline

La sensibilité à l'insuline a été déterminée à l'aide d'indices calculés à partir des valeurs de glycémie et d'insulinémie obtenues à jeun et lors de l'HGPO (sujets non diabétiques seulement) :

1. L'indice HOMA-IR (*Homeostasis model for the assessment of insulin resistance*) utilise les valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun selon la formule suivante (30) :

$$\frac{\text{Glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{Insulinémie à jeun (\mu\text{U/mL})}{22,5}$$

2. L'indice  $\text{ISI}_{\text{Matsuda}}$  utilise les valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun, ainsi que les valeurs moyennes de glycémie et d'insulinémie lors de l'HGPO selon la formule suivante (34) :

$$\frac{10\,000}{\sqrt{\text{Glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{Insulinémie à jeun (\mu\text{U/mL})} \times \bar{G} \times \bar{I}}$$

où  $\bar{G}$  et  $\bar{I}$  représentent les concentrations moyennes de glucose et d'insuline durant l'HGPO, respectivement.

Il n'existe toujours pas de méthode standardisée permettant d'identifier un patient obèse comme étant ISO ou IRO. Par conséquent, dans cette étude, la valeur médiane de l'indice  $\text{ISI}_{\text{Matsuda}}$  a été utilisée pour classer les sujets non diabétiques dans les groupes ISO et IRO. L'indice HOMA-IR a été utilisé pour le suivi longitudinal de la résistance à l'insuline, puisque l'HGPO ne pouvait être reproduite après la chirurgie (volume gastrique résiduel < volume de la solution de glucose à ingérer).

### 3.2.4 Anthropométrie et composition corporelle

Le poids des participants a été mesuré à l'aide d'une balance électronique (Balances Industrielles Montréal Inc., Montréal, Canada) et la taille a été mesurée à l'aide d'un stadiomètre mural (Perspective Enterprises, Portage, MI, USA). Les sujets ont été pesés et mesurés en vêtements légers et sans leurs souliers. L'IMC a ensuite été calculé comme suit :

IMC=poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup>. Le tour de taille a été mesuré par un seul évaluateur à l'aide d'un ruban à mesurer flexible, selon la procédure standardisée des Instituts nationaux de santé (INS) (126).

La masse maigre (kg), la masse grasse (kg) et le pourcentage de masse adipeuse corporelle ont été mesurés par absorptiométrie biphotonique à rayons X à l'aide du système Lunar Podigy iDXA (General Electric Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Brièvement, le système iDXA émet des rayons X à deux niveaux d'intensité. L'énergie de ces faisceaux est atténuée lorsqu'ils traversent les tissus ; cette atténuation est mesurée, puis des équations permettent de déterminer le type de tissu traversé (masse maigre, masse adipeuse, masse osseuse) (127).

### 3.2.5 Tension artérielle

Les tensions artérielles systolique et diastolique ont été mesurées à l'aide d'un sphygmomanomètre automatique après un repos de 5 minutes en position assise avec le dos appuyé et les pieds au sol. Trois lectures ont été effectuées à une minute d'intervalle. La moyenne de ces trois mesures a été utilisée pour déterminer la tension artérielle des participants.

### 3.2.6 Dépense énergétique de repos

La dépense énergétique de repos (DÉR) a été mesurée par calorimétrie indirecte. Les participants avaient reçu les instructions suivantes en prévision du test :

- Ne pas consommer d'aliments ou boire de liquide autre que de l'eau durant les 10 heures précédant le test ;
- Ne pas consommer d'alcool dans les 24 heures précédant le test ;
- Éviter les efforts physiques violents dans les 24 heures précédant le test;
- Limiter leur niveau d'activité physique le matin du test.

Les sujets devaient demeurer alités dans une position semi-couchés, sans parler ni dormir, en réduisant au minimum leurs mouvements. Les concentrations d'oxygène (O<sub>2</sub>) et de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) inspirés et expirés ont été mesurées à l'aide d'un calorimètre

Vmax<sup>TM</sup> Encore 29n (CareFusion Corporation, Yorba Linda, CA) relié à un casque ventilé. La température de la salle était maintenue à environ 22°C et l'analyseur de gaz du calorimètre était calibré avant toute mesure. Le test était d'une durée totale de 20 minutes. Le métabolisme de repos a été déterminé à partir des résultats des 15 dernières minutes du test, les 5 premières minutes constituant une période d'acclimatation et étant exclues de l'analyse. La DÉR est exprimée en kilocalories/jour (kcal/d).

### **3.3 Biopsies per-chirurgicales de tissus adipeux**

Des échantillons de 3 à 5 g de tissu adipeux viscéral (provenant du grand omentum) et sous-cutané (provenant d'un site d'insertion des trocarts chirurgicaux) ont été prélevés par cautérisation au cours de la chirurgie bariatrique, puis nettoyés dans du sérum physiologique stérile. Une portion de chacune de ces biopsies a immédiatement été transférée dans l'azote liquide ; l'autre portion a été fixée dans la formaline 10% pendant 24 heures à température ambiante avant d'être enrobée dans la paraffine, puis coupée en sections de 5 µm d'épaisseur montées sur lames.

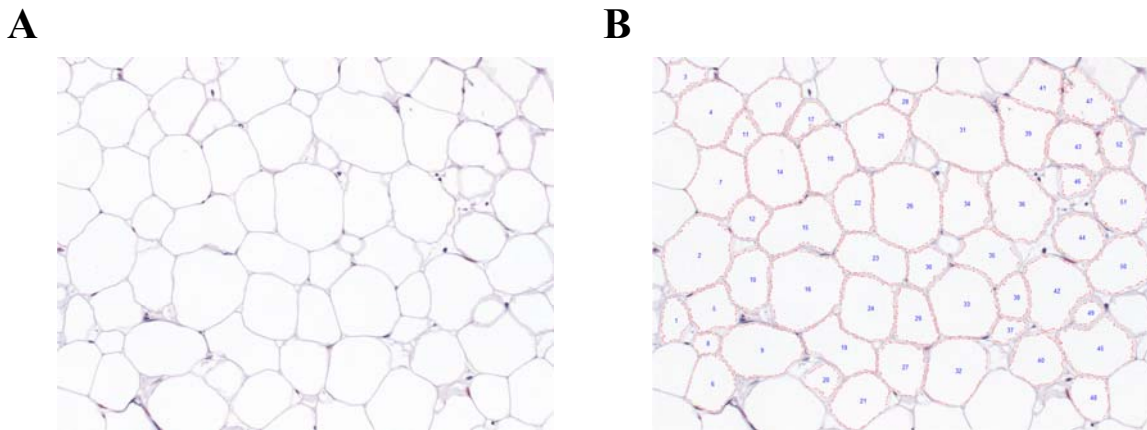
### **3.4 Biopsie post-chirurgicale de tissu adipeux sous-cutané**

Une nouvelle biopsie de tissu adipeux sous-cutané a été pratiquée à jeun chez tous les sujets, six mois après leur chirurgie bariatrique. La biopsie à l'aiguille s'est déroulée comme suit : une injection semi-circulaire de produit anesthésiant (3 mL Xylocaïne® 20 mg/ml, AstraZeneca) a d'abord été effectuée par voie transdermique à environ 10 cm de l'ombilic, dans une région préalablement stérilisée. Après 7 minutes, la peau a été stérilisée à nouveau, puis une aiguille hypodermique Monoject<sup>TM</sup> Kendall 14G 1½ (Tyco Healthcare Group, Mansfield, MAS, USA) montée sur une seringue de 20 ml a été insérée dans le tissu adipeux sous-cutané. Le piston de l'aiguille a été tiré afin de créer un vide, puis l'aspiration du tissu a été effectuée en 2 minutes par rotation et va-et-vient de l'aiguille sous la peau. Le tissu adipeux ainsi prélevé a ensuite été rincé (< 2 minutes) avec du sérum physiologique stérile, puis une portion de la biopsie a immédiatement été transférée dans l'azote liquide. L'autre portion a été fixée dans la formaline 10% pendant 8 heures à température ambiante avant d'être enrobée dans la paraffine, puis coupée en sections de 5 µm d'épaisseur montées sur

lames. Pour minimiser les risques d'hématome, une compression de 10 minutes a été réalisée au site de ponction.

### 3.5 Morphologie des adipocytes

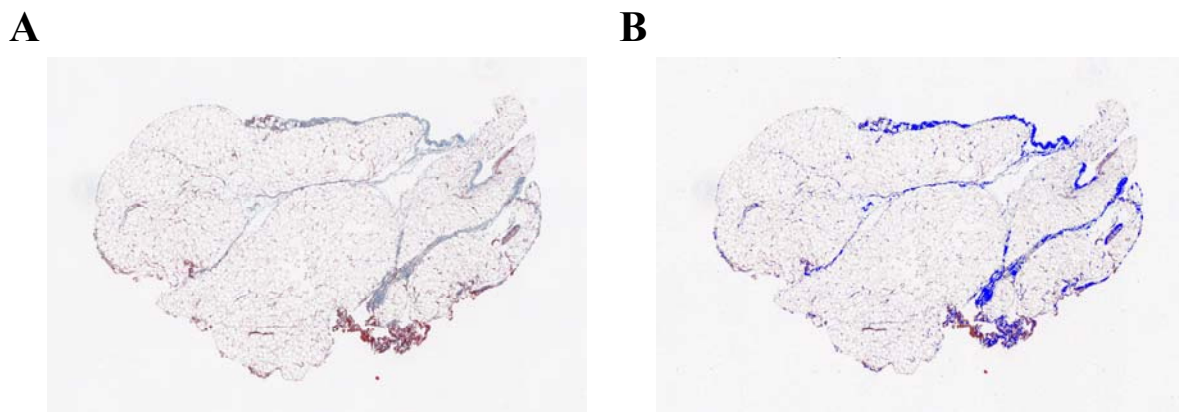
Les coupes de tissus adipeux ont été colorées à l'hématoxyline et éosine, qui colore en rose les membranes cellulaires et en noir les noyaux. Des images numériques ont été capturées à l'aveugle sur trois champs de 725 x 540 µm par coupe, et trois coupes distinctes par échantillon, à l'aide d'une caméra MicroPublisher 3.3 RTV (Q-Imaging, Burnaby, Canada) et de l'objectif 20x d'un microscope optique Axiophot (Carl Zeiss Microimaging, Thornwood, NY). Les trois coupes de tissus étaient séparées d'environ 50 µm chacune. Le logiciel MATLAB® (version 8.2, MathWorks, Norfolk, MA) a été utilisé pour la détection automatisée du nombre d'adipocytes et de leur diamètre moyen grâce au contraste que procure le colorant. Le diamètre moyen des adipocytes est obtenu à partir de l'aire des objets détectés selon la formule suivante :  $d=2\cdot\sqrt{A/\pi}$ , où  $d$  et  $A$  représentent le diamètre et l'aire de l'objet détecté, respectivement. La figure 7, à la page 29, montre un exemple de détection automatisée des adipocytes à l'aide du logiciel MATLAB®.



**Figure 7.** Exemple de détection automatisée des adipocytes à l'aide du logiciel MATLAB®. (A) Image originale d'une coupe de tissu adipeux colorée à l'hématoxyline et à l'éosine. (B) La détection automatisée permet de détecter les adipocytes complets (leur membrane est identifiée en rouge) et d'en déterminer le diamètre moyen.

### 3.6 Quantification de la fibrose

Les coupes de tissus adipeux ont été colorées au trichrome de Masson, qui colore en bleu les fibres de collagène. Des images numériques de la surface entière de la coupe ont été capturées sur trois coupes par échantillon à l'aide de l'objectif 10x d'un système Arcturus<sup>XT</sup> LCM (Life Technologies Inc, Burlington, Ont.). Ces trois coupes étaient séparées d'environ 50 µm chacune. La détection des zones de fibrose a été effectuée automatiquement par seuillage sur la composante bleue des images capturées en utilisant le logiciel MATLAB® (version 8.2, MathWorks, Norfolk, MA). La quantité de fibrose dans chaque échantillon est exprimée en pourcentage et est déterminée par le nombre de pixels bleus détectés sur l'ensemble des trois coupes, divisé par le nombre de pixels de la surface totale des trois coupes. La figure 8, à la page 30, montre un exemple de détection automatisée de la fibrose à l'aide du logiciel MATLAB®.



**Figure 8.** Exemple de détection automatisée de la fibrose à l'aide du logiciel MATLAB®. (A) Image originale d'une coupe de tissu adipeux colorée au trichrome de Masson. (B) La détection automatisée par MATLAB® permet de quantifier le nombre de pixels bleus visibles sur la coupe.

### 3.7 Extraction d'ARN et PCR quantitative

L'ARN total a été extrait des échantillons de tissus adipeux sous-cutané et viscéral congelés à l'aide d'une trousse RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Mississauga, Ont.), selon le protocole du manufacturier. Puis, 395 nanogrammes d'ARN extrait de chacun des échantillons ont été rétrotranscrits en ADNc à l'aide d'une trousse QuantiTect (Qiagen, Mississauga, Ont.). Les PCR quantitatives ont été effectuées en triplicata pour les gènes

COL3A1 (collagène de type III $\alpha$ 1), COL4A2 (collagène de type IV $\alpha$ 2), COL6A3 (collagène de type VI $\alpha$ 3), LAMB2 (laminine  $\beta$ 2), et LOX (lysyl oxydase) à l'aide d'amorces PrimeTime® (Integrated DNA Technologies, Toronto, Ont.) et du marqueur fluorescent PerfeCTa® SYBR® Green (Quanta BioSciences Inc, Gaithersburg, MD), dans un système ViiA7™ Real-Time PCR (Life Technologies Inc, Burlington, ON). L'ARN ribosomal 18S a été utilisé comme référence endogène. Les séquences des amorces utilisées sont inscrites dans le tableau V, page 31. L'analyse des données a été effectuée selon une méthode de type  $\Delta\Delta C_t$  en utilisant le groupe ISO comme référence.

**Tableau V.** Séquences d'amorces utilisées pour les analyses qRT-PCR.

Gène	Amorce sens (5' à 3')	Amorce anti-sens (3' à 5')
<b>COL3A1</b>	GACCTGGCTACTTCTCGCTC	ATCCGCATAGGACTGACCAAG
<b>COL4A2</b>	TGGGTGGCGGAGTTTGTGGATC	TGAATGGTGTGGCGCGGAAGTC
<b>COL6A3</b>	GACCTCCAGGGATAGTTGGAC	TCTTTGATGCTTTGGATGAGG
<b>LOX</b>	TCAGATTTCTTACCCAGCCGACC	GCATCAAGCAGGTCATAGTGGC
<b>LAMB2</b>	AGGTCATCTATCGTGTGCTGG	AACGTGTGTAGACGAGTCAGG
<b>18S</b>	CTGAGAAACGGCTACCACATC	GGCCTCGAAAGAGTCCTGTAT

### 3.8 Analyses statistiques

Le test de D'Agostino-Pearson a été utilisé pour tester la normalité de distribution des variables. Les données qui n'étaient pas normalement distribuées ont été transformées ( $\text{Log}_{10}$ ). Les différences entre les groupes en ce qui concerne les paramètres cliniques et la morphologie des adipocytes avant chirurgie ont été déterminées sur les données transformées à l'aide de tests T de Student ou par ANOVA à un facteur, avec comparaisons multiples de Bonferroni. Les analyses comparatives de la fibrose et des qRT-PCR ont été faites à l'aide de tests de Kruskal-Wallis, avec comparaisons multiples de Dunn. Des corrélations de Spearman ont été calculées à partir des données non transformées pour établir l'association entre l'expression de gènes associés à la fibrose dans les tissus adipeux et les paramètres cliniques avant chirurgie. Des corrélations de Pearson ont été calculées sur les données transformées afin de déterminer l'association entre la fibrose des tissus adipeux et les paramètres cliniques

avant chirurgie. Les différences entre les groupes après la chirurgie ont été évaluées par ANOVA à deux facteurs, à mesures répétées. En cas d'interaction significative, une analyse complémentaire par tests de Kruskal-Wallis et comparaisons multiples de Dunn a été menée. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6.03 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

## CHAPITRE 4 : RÉSULTATS

### 4.1 Caractérisation des sujets ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie bariatrique

#### 4.1.1 Paramètres anthropométriques et métaboliques des participants

Un total de 27 sujets obèses (25 femmes, 2 hommes) en attente de gastrectomie verticale ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques anthropométriques des sujets ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie bariatrique sont présentées dans le tableau VI, à la page 33. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes en ce qui a trait à l'âge, l'IMC, le tour de taille, la masse grasse (kg), la masse maigre (kg), le pourcentage de masse adipeuse et le pourcentage de gras tronculaire. Le groupe ISO n'est composé que de femmes, alors que les groupes IRO et DT2 comprennent chacun un homme. De plus, certains patients présentaient des complications nécessitant un traitement pharmacologique (*cf.* Tableau VII, à la page 34). Tous ces traitements étaient à dose stable depuis au moins 3 mois.

**Tableau VI.** Caractéristiques anthropométriques des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique.

	ISO (n=10)	IRO (n=9)	DT2 (n=8)	P
<b>Âge (années)</b>	34,8 ± 7,3	36,7 ± 9,5	37,9 ± 8,3	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	45,4 ± 4,3	43,3 ± 5,7	45,6 ± 5,1	NS
<b>Tour de taille (cm)</b>	131,8 ± 17,4	126,8 ± 13,4	131,1 ± 17,0	NS
<b>Masse grasse (kg)</b>	62,9 ± 9,9	58,5 ± 11,0	60,4 ± 12,9	NS
<b>Masse maigre (kg)</b>	57,3 ± 10,4	56,3 ± 10,5	57,2 ± 11,8	NS
<b>Masse grasse (%)</b>	51,1 ± 2,7	49,6 ± 3,0	50,3 ± 5,0	NS
<b>Gras tronculaire (%)</b>	56,3 ± 3,7	55,8 ± 2,2	52,9 ± 9,4	NS
<b>Sexe (F : H)</b>	10 : 0	8 : 1	7 : 1	--

Les données sont des moyennes ± écarts-types. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2, IMC : indice de masse corporelle, F : femme, H : homme, NS : non significatif ( $p > 0,05$ ).



**Tableau VII.** Agents pharmacologiques prescrits aux sujets ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie.

	ISO (n=10)	IRO (n=9)	DT2 (n=8)
<b>Hypoglycémiantes (n)</b>			
<b>Biguanides</b>	0	1	4
<b>Sécrétagogues de l'insuline</b>	0	0	3
<b>Incrétines (iDPP-4, aGLP-1)</b>	0	0	3
<b>Anti-hypertenseurs (n)</b>			
<b>IECA/ARA</b>	1	1	3
<b>Diurétiques</b>	0	0	1
<b>Bêta-bloqueurs</b>	1	0	0
<b>Bloqueurs des canaux calciques</b>	1	0	1
<b>Statines (n)</b>	0	0	1
<b>Hormones thyroïdiennes (n)</b>	1	3	0
<b>Anti-dépresseurs (n)</b>	1	2	0

ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2, iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4, aGLP-1 : agonistes du *glucagon like peptide-1*, IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ARA : antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Les caractéristiques métaboliques des participants ISO, IRO et DT2 avant la chirurgie bariatrique sont présentées dans le tableau VIII, à la page 35. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la dépense énergétique de repos, la tension artérielle, le profil lipidique et les niveaux sanguins d'ALT et AST. Les niveaux sanguins de GGT sont significativement plus élevés chez les sujets IRO que chez les individus ISO ( $p < 0,05$ ). De plus, les individus IRO et DT2 présentent des concentrations sanguines de globules blancs significativement plus élevées que les sujets ISO ( $p < 0,05$ ).

**Tableau VIII.** Caractéristiques métaboliques des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique.

	ISO (n=10)	IRO (n=9)	DT2 (n=8)	P
<b>DÉR (kcal/d)</b>	1834 ± 263	1905 ± 401	1914 ± 439	NS
<b>TAS (mm Hg)</b>	121,2 ± 10,8	123,9 ± 12,9	126,6 ± 12,7	NS
<b>TAD (mm Hg)</b>	80,1 ± 8,8	80,1 ± 8,5	81,0 ± 7,0	NS
<b>T-Chol</b>	5,0 ± 0,8	5,6 ± 0,9	5,0 ± 1,2	NS
<b>TG</b>	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,6 ± 0,5	NS
<b>LDL</b>	3,0 ± 0,8	3,6 ± 0,8	3,1 ± 1,13	NS
<b>HDL</b>	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	NS
<b>AST (U/L)</b>	26,2 ± 10,0	33,4 ± 21,1	19,8 ± 6,8	NS
<b>ALT (U/L)</b>	33,7 ± 20,9	50,3 ± 44,7	27,6 ± 17,6	NS
<b>GGT (U/L)</b>	19,9 ± 7,3	43,1 ± 30,5*	29,5 ± 15,9	<b>0,04</b>
<b>Globules blancs (x10<sup>9</sup>/L)</b>	6,4 ± 1,4	8,7 ± 1,8*	8,8 ± 2,1*	<b>0,01</b>

Les données sont des moyennes ± écarts-types. ISO : obèses insulino-sensibles, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2, DÉR : dépense énergétique de repos, TAS : tension artérielle systolique, TAD : tension artérielle diastolique, T-Chol : cholestérol total, TG : triglycérides, LDL : lipoprotéines de basse densité, HDL : lipoprotéines de haute densité, AST : aspartate aminotransférase, ALT : alanine aminotransférase, GGT : gamma glutamyl transpeptidase, \* p<0,05 vs ISO, # p<0,05 vs IRO, NS : non significatif (p > 0,05).

Le tableau IX, à la page 36, compare les paramètres glycémiques et de sensibilité à l'insuline des participants ISO, IRO et DT2. Tel qu'attendu, les sujets diabétiques présentent des taux d'HbA1c et des glycémies à jeun significativement plus élevés que les groupes ISO et IRO. Leur résistance à l'insuline évaluée par HOMA-IR est aussi significativement plus élevée que celle des individus ISO, mais ne diffère pas des sujets IRO.

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes ISO et IRO en ce qui a trait au taux d'HbA1c, aux glycémies à jeun et 2 heures après l'HGPO, et à l'aire sous la courbe d'excursion glycémique lors de l'HGPO. Les sujets ISO présentent toutefois des insulinémies à jeun et 2 heures après l'HGPO, ainsi qu'une aire sous la courbe d'excursion insulinémique lors de l'HGPO significativement plus faibles que les sujets IRO. Leur sensibilité à l'insuline selon l'indice de Matsuda est significativement supérieure à celle des individus IRO.

**Tableau IX.** Paramètres glycémiques et de sensibilité à l'insuline des sujets ISO, IRO et DT2 avant chirurgie bariatrique.

	ISO (n=10)	IRO (n=9)	DT2 (n=8)	P
<b>HbA1c (%)</b>	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,3	7,4 ± 1,4* <sup>#</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Glycémie à jeun (mM)</b>	5,3 ± 0,5	5,4 ± 0,4	8,2 ± 2,5* <sup>#</sup>	<b>0,0001</b>
<b>Insulinémie à jeun (µU/mL)</b>	16,5 ± 3,8	25,7 ± 5,3*	22,2 ± 8,3	<b>0,009</b>
<b>HOMA-IR</b>	3,9 ± 0,9	6,1 ± 1,3*	8,5 ± 5,6*	<b>0,002</b>
<b>Glycémie<sub>2h</sub>-HGPO (mM)</b>	7,1 ± 1,7	7,7 ± 1,6	N/A	NS
<b>AUC<sub>HGPO</sub> glucose</b>	894,1 ± 186,4	988,4 ± 123,7	N/A	NS
<b>Insulinémie<sub>2h</sub>-HGPO (µU/mL)</b>	77,2 ± 58,1	196,5 ± 83,8*	N/A	<b>0,002</b>
<b>AUC<sub>HGPO</sub> insuline</b>	10 036 ± 4437	22 520 ± 4811*	N/A	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>ISI<sub>Matsuda</sub></b>	2,9 ± 1,3	1,34 ± 0,27*	N/A	<b>0,0001</b>
<b>Tolérance au glucose (NGT : IGT)</b>	8 : 2	5 : 4	N/A	N/A

Les données sont des moyennes ± écarts-types. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2, HbA1c : hémoglobine glyquée, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, AUC : aire sous la courbe, HOMA-IR : *Homeostasis model for the assessment of insulin resistance*, ISI : indice de sensibilité à l'insuline, NGT : tolérance normale au glucose, IGT : intolérance au glucose. \* p<0,05 vs ISO, # p<0,05 vs IRO, N/A : non-applicable, NS : non significatif (p > 0,05).

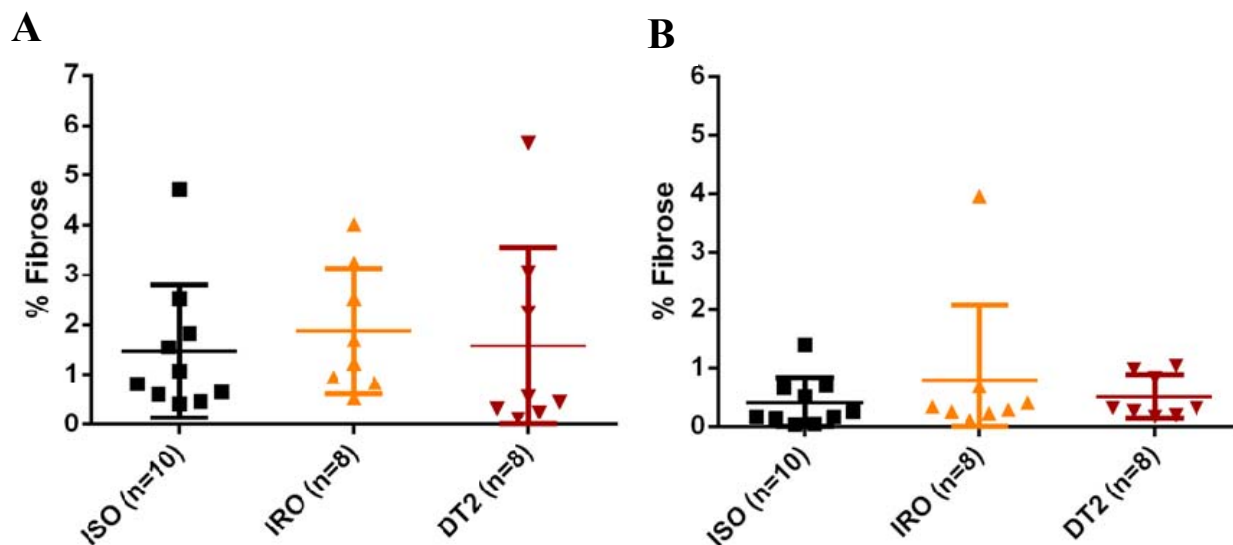
#### 4.1.2 Morphologie des adipocytes

Le diamètre moyen des adipocytes des tissus adipeux viscéral et sous-cutané a été déterminé de manière automatisée à l'aide du logiciel MATLAB®. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes ISO, IRO et DT2, ni dans le tissu adipeux viscéral (64,01±10,93 µm vs 67,67±10,10 µm vs 72,79±10,84 µm, respectivement, p > 0,05) ni dans le tissu sous-cutané (69,63±8,52 µm vs 74,98±6,96 µm vs 75,36±8,29 µm, respectivement, p > 0,05).

#### 4.1.3 Quantification de la fibrose dans les tissus adipeux

La coloration au trichrome de Masson a été utilisée pour identifier et quantifier la fibrose dans les biopsies de tissus adipeux prélevées au cours de la chirurgie bariatrique des sujets ISO, IRO et DT2. La figure 9, à la page 37, illustre les résultats de la quantification

automatisée des pixels colorés en bleu par le colorant dans les biopsies de tissu adipeux viscéral (A) et sous-cutané (B).



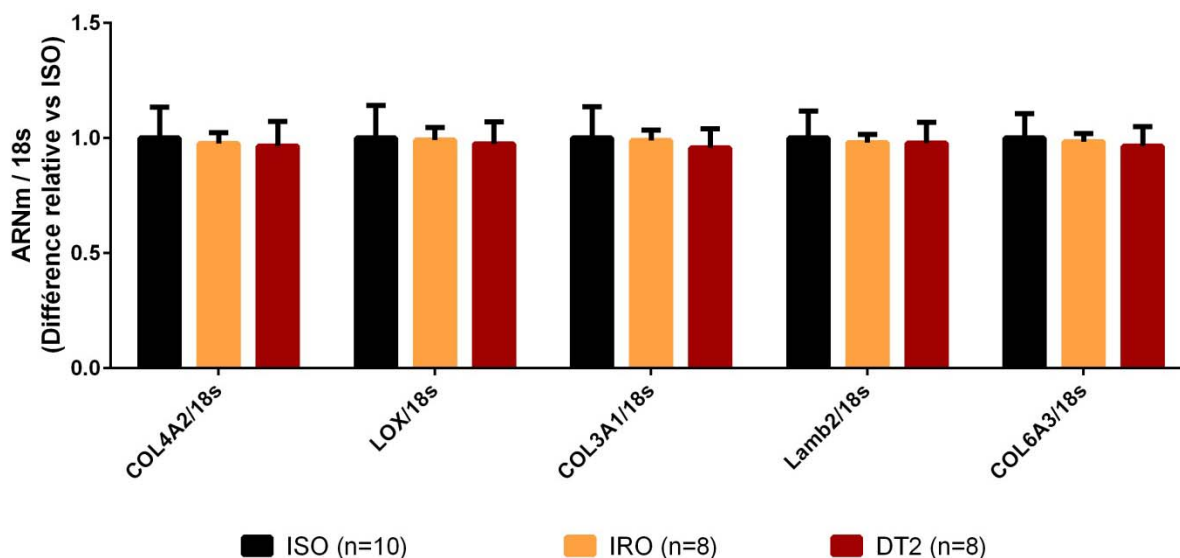
**Figure 9.** Pourcentages de fibrose dans les tissus adipeux viscéral (A) et sous-cutané (B) des sujets ISO, IRO et DT2. Les données sont des moyennes  $\pm$  écarts-types. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes ISO, IRO et DT2, ni dans le tissu adipeux viscéral ( $1,461 \pm 1,331\%$  vs  $1,877 \pm 1,259\%$  vs  $1,575 \pm 1,965\%$ , respectivement,  $p > 0,05$ ) ni dans le tissu sous-cutané ( $0,4092 \pm 0,4242\%$  vs  $0,7867 \pm 1,293\%$  vs  $0,5115 \pm 0,3694\%$ , respectivement,  $p > 0,05$ ). Le log du pourcentage de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané est toutefois positivement corrélé avec le log de l'indice HOMA-IR ( $r = 0,3847$ ,  $p = 0,0476$ ), et explique 14,8% de la variance de cet indice.

#### 4.1.4 Expression de gènes associés à la fibrose dans les tissus adipeux

Les niveaux d'expression de certains gènes associés à la fibrose ont été mesurés par qRT-PCR dans des biopsies de tissus adipeux viscéral et sous-cutané prélevées au cours de la chirurgie bariatrique des sujets ISO, IRO et DT2. La figure 10, à la page 38, présente la quantification relative des ARNm correspondant aux gènes COL3A1, COL4A2, COL6A3, LAMB2 et LOX dans le tissu adipeux viscéral des sujets ISO, IRO et DT2. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne l'expression de gènes associés à la fibrose dans le tissu adipeux viscéral des individus ISO, IRO et DT2. Par ailleurs, aucun des

gènes étudié n'a montré d'association avec l'indice  $ISI_{Matsuda}$  ni avec l'indice HOMA-IR (cf. Tableau X, page 38).



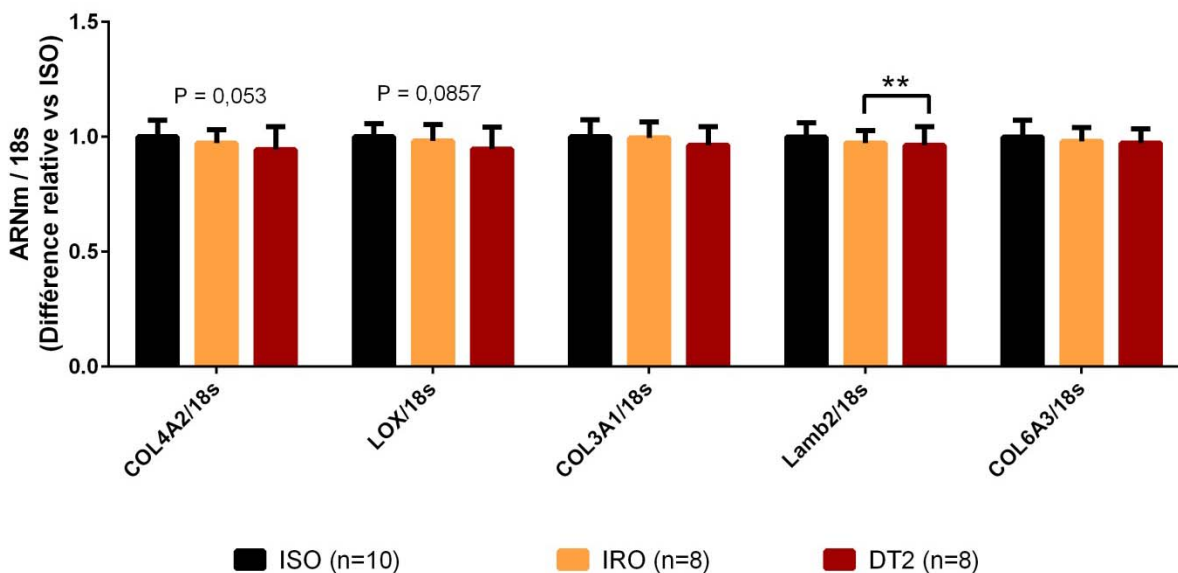
**Figure 10.** Expression relative de gènes associés à la fibrose dans le tissu viscéral des sujets ISO, IRO et DT2. Les données sont des moyennes  $\pm$  écarts-types. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2.

**Tableau X.** Corrélations de Spearman observées entre les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose dans le tissu adipeux viscéral et la sensibilité/résistance à l'insuline.

		COL4A2/18s	LOX/18s	COL3A1/18s	LAMB2/18s	COL6A3/18s
<b>ISI<sub>Matsuda</sub></b>	<b>r</b>	-0,08575	-0,2445	-0,1933	-0,1707	-0,1978
	<b>P</b>	0,7193	0,2989	0,4142	0,4717	0,4031
<b>HOMA-IR</b>	<b>r</b>	-0,08718	-0,05231	-0,02427	-0,05162	-0,08103
	<b>P</b>	0,6719	0,7997	0,9063	0,8022	0,694

La figure 11, à la page 39, illustre maintenant les niveaux d'expression des gènes COL3A1, COL4A2, COL6A3, LAMB2 et LOX dans les biopsies de tissu adipeux sous-cutané des sujets ISO, IRO et DT2. L'analyse comparative n'a permis de mettre en évidence qu'une seule différence significative entre les niveaux d'expression du gène LAMB2 des sujets IRO et DT2. Par contre, aucun des gènes étudié n'a montré d'association avec l'indice  $ISI_{Matsuda}$  ni avec l'indice HOMA-IR (cf. Tableau XI, page 39). Il est à noter que les niveaux d'expression

de gènes associés à la fibrose dans les tissus adipeux viscéral et sous-cutané ne corrèlent pas avec les pourcentages de fibrose quantifiés par histologie dans leur tissu adipeux respectif.



**Figure 11.** Expression relative de gènes associés à la fibrose dans le tissu sous-cutané des sujets ISO, IRO et DT2. Les données sont des moyennes  $\pm$  écarts-types. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2. \*\* $p < 0,01$ .

**Tableau XI.** Corrélations de Spearman observées entre les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané et la sensibilité/résistance à l'insuline.

		COL4A2/18s	LOX/18s	COL3A1/18s	LAMB2/18s	COL6A3/18s
ISI <sub>Matsuda</sub>	r	-0,03234	0,05039	-0,191	0,05416	-0,01128
	P	0,8923	0,8329	0,4197	0,8206	0,9623
HOMA-IR	r	-0,2513	-0,2636	0,05778	-0,3135	-0,01128
	P	0,2156	0,1932	0,7792	0,1189	0,9564

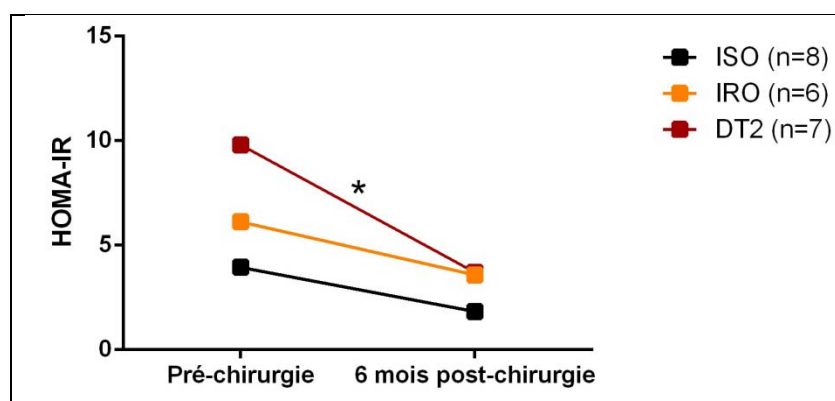
#### 4.2 Effets de la chirurgie bariatrique sur la relation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline

L'effet de la chirurgie bariatrique sur la fibrose du tissu adipeux sous-cutané et la résistance à l'insuline ont été évalués chez un sous-groupe de 21 sujets à l'aide d'ANOVA à deux voies, à mesures répétées. Une représentation schématique des effets de la chirurgie bariatrique sur les caractéristiques anthropométriques et métaboliques des sujets est aussi disponible en annexe IV. Selon ces analyses, la chirurgie bariatrique induit une perte de poids (kg), d'IMC et de masse adipeuse (%) semblable chez les sujets ISO, IRO et DT2. La

chirurgie réduit aussi significativement le niveau de résistance à l'insuline évalué par HOMA-IR dans chacun des groupes, mais principalement chez les patients DT2 (cf. Tableau XII, page 40). Toutefois, la chirurgie n'affecterait pas le pourcentage de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané, peu importe le groupe étudié (cf. Tableau XIII, page 41).

Par ailleurs, six mois après la chirurgie, aucune corrélation n'est observée entre le log de la fibrose du tissu adipeux sous-cutané et le log de l'indice HOMA-IR ( $r = 0,3462$ ,  $p = 0,1593$ ). De plus, les changements de pourcentages de fibrose du tissu adipeux sous-cutané et de valeurs de HOMA-IR à la suite de la chirurgie bariatrique ne montrent aucune corrélation ( $r_{\text{Spearman}} = -0,1863$ ,  $p = 0,4741$ ).

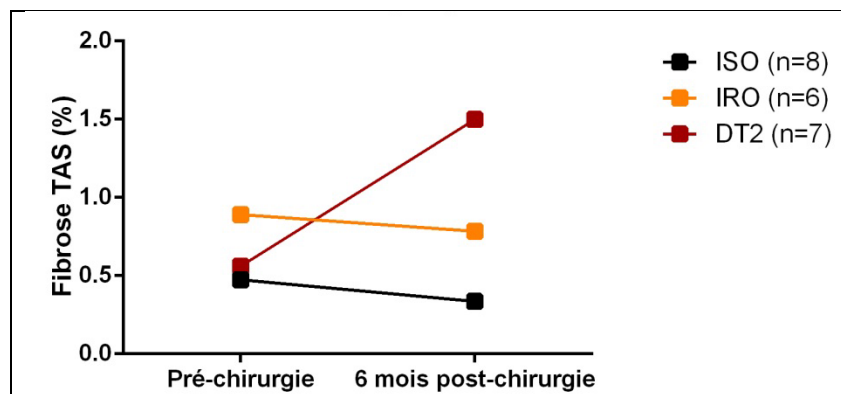
**Tableau XII.** Résumé de l'analyse prospective de l'effet de la chirurgie bariatrique sur la résistance à l'insuline des sujets ISO, IRO et DT2.



	SCE	DL	CM	F	P
<b>Interaction</b>	29,74	2	14,87	3,928	<b>0,0425</b>
<b>Temps</b>	106,7	1	106,7	28,17	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Groupe (ISO, IRO, DT2)</b>	103,6	2	51,79	4,943	<b>0,0224</b>

Les données illustrées sont des moyennes. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2. \*  $p < 0,05$  DT2 vs ISO selon analyse complémentaire par Kruskal-Wallis et comparaisons multiples de Dunn.

**Tableau XIII.** Résumé de l'analyse prospective de l'effet de la chirurgie bariatrique sur la fibrose du tissu adipeux sous-cutané chez des sujets ISO, IRO et DT2.



	SCE	DL	CM	F	P
<b>Interaction</b>	2,637	2	1,319	1,203	0,3234
<b>Temps</b>	0,5529	1	0,5529	0,5043	0,4867
<b>Groupe (ISO, IRO, DT2)</b>	3,092	2	1,546	1,327	0,2900

Les données illustrées sont des moyennes. ISO : obèses sensibles à l'insuline, IRO : obèses résistants à l'insuline, DT2 : diabétiques de type 2.



## CHAPITRE 5 : DISCUSSION

Le but de cette étude était d'évaluer la relation entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline avant et après chirurgie bariatrique. Nos hypothèses étaient 1) que la fibrose des tissus adipeux serait positivement associée à la résistance à l'insuline chez l'humain obèse et 2) que la chirurgie bariatrique réduirait les niveaux de fibrose du tissu adipeux sous-cutané et améliorerait parallèlement la sensibilité à l'insuline.

Des critères d'inclusion et d'exclusion stricts ont permis de recruter des sujets ISO, IRO et DT2 appariés en fonction de l'âge, de l'IMC, du tour de taille, de la masse maigre, de la masse adipeuse et du diamètre moyen des adipocytes viscéraux et sous-cutanés, ce qui permet d'éliminer l'effet confondant de ces facteurs sur la sensibilité à l'insuline. Les sujets de cette étude, tous groupes confondus, présentent un profil lipoprotéique athérogène : cholestérol total et LDL élevés, niveaux de HDL généralement bas. Tout en demeurant dans les valeurs normales (7 à 33 U/L chez les femmes et de 9 à 47 U/L pour les hommes), l'augmentation significative des niveaux sanguins de GGT observée chez les sujets IRO comparativement aux ISO lors de la visite de phénotypage pré-chirurgical est conforme à ce qui a déjà été rapporté dans la littérature (43, 52, 60). De la même façon, l'élévation des concentrations sanguines de globules blancs chez les sujets IRO et DT2 ne dépasse pas les valeurs normales, qui varient de 4 à 11 x 10<sup>9</sup>/L, mais témoignent d'un niveau d'inflammation supérieur aux sujets ISO, un élément régulièrement rapporté dans la littérature (66, 128). Finalement, les paramètres glycémiques moyens des sujets DT2 sont conformes aux critères diagnostiques du diabète de type 2 chez l'adulte (37) et suggèrent un contrôle glycémique sous-optimal, mais sans déséquilibre majeur chez ces patients (129).

Après cette étape préliminaire de caractérisation des participants, nous avons quantifié les niveaux de fibrose dans des biopsies de tissus adipeux viscéral et sous-cutané des sujets ISO, IRO et DT2 par histologie. Cette première analyse a permis de montrer que près de 15% de la variance de la résistance à l'insuline évaluée par HOMA-IR était expliquée par le pourcentage de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané, avant la chirurgie. En contrepartie, la quantification comparative de la fibrose dans les tissu adipeux des sujets ISO, IRO et DT2 n'a mis en évidence aucune différence significative entre les groupes, peu importe le tissu. Faute

de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'analyse histologique de la fibrose, nous avons donc voulu évaluer si les sujets ISO, IRO et DT2 présentaient des différences de potentiel pro-fibrotique à l'aide d'analyses par qRT-PCR. À l'instar de l'étude histologique, les analyses par qRT-PCR n'ont mis en évidence aucune différence significative entre les groupes en ce qui a trait à l'expression de gènes associés à la fibrose dans les tissus adipeux, à l'exception du gène codant pour la laminine  $\beta 2$ , dont le niveau d'expression est réduit dans le tissu adipeux sous-cutané des sujets DT2, comparativement aux patients IRO.

L'association significative entre la fibrose du tissu adipeux sous-cutané et la résistance à l'insuline s'oppose à ce qui a été rapporté par Divoux *et al.*, qui n'ont montré aucune corrélation entre les pourcentages de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané et le niveau d'insulinorésistance évalué par un autre indice dérivé de la glycémie et l'insulinémie à jeun, soit le QUICKI (93). Par contre, cette association vient appuyer les résultats de Spencer *et al.*, qui ont montré une corrélation inverse entre le pourcentages de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané et la sensibilité à l'insuline déterminée à l'aide du modèle minimal lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (97). Par ailleurs, l'absence de corrélation entre les indices de sensibilité/résistance à l'insuline et les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose s'inscrit dans la tendance dichotomique des résultats rapportés dans la littérature : certaines études montrent une association entre les niveaux d'ARNm de gènes associés à la fibrose et la résistance à l'insuline, alors que d'autres ne permettent pas d'établir un tel lien entre ces variables (*cf.* section 1.5, page 14). D'autre part, l'absence d'association entre les niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose et les pourcentages de fibrose quantifiés par histologie pourrait être attribuable à des mécanismes de régulation post-transcriptionnelle grâce auxquels un potentiel pro-fibrotique ne se traduirait pas forcément en une synthèse de collagène accrue. En outre, les pourcentages de fibrose dans les tissus adipeux viscéral ( $\approx 1,6\%$ ) et sous-cutané ( $\approx 0,6\%$ ) des sujets de cette étude sont inférieurs aux pourcentages rapportés dans la littérature pour les individus obèses, qui varient de 4 à 7% dans le tissu adipeux viscéral (93, 99) et de 4 à 31% dans le tissu adipeux sous-cutané (92, 93, 97, 99), selon les études.

Il est possible que l'utilisation du trichrome de Masson plutôt que le picrosirius rouge (autre colorant histologique qui permet l'identification et la quantification des fibres de collagène) ait mené à une sous-estimation du contenu en collagène (130). Il est aussi probable que le protocole d'alimentation pré-chirurgical en vigueur à l'HSCM crée un effet confondant dans les quantifications comparatives de la fibrose et des niveaux d'expression de gènes associés à la fibrose. En effet, tous les patients ayant un IMC < 50 kg/m<sup>2</sup> et qui sont en attente de chirurgie bariatrique à l'HSCM doivent suivre un régime liquide hypocalorique et faible en glucides (900 kcal/d, 90 g protéines/d) pendant les deux semaines qui précèdent leur chirurgie. Le but de ce protocole d'alimentation est d'induire une légère perte de poids (environ 5 à 10% du poids initial) et de réduire la taille du foie afin de faciliter le geste chirurgical<sup>1</sup>. Or, Renes *et al.* ont mené une étude *in vitro* afin de déterminer l'effet d'une restriction calorique sur le secrétome d'adipocytes humains et ont montré que la sécrétion d'un grand nombre d'isoformes des collagènes de types I, III, IV, V et VI par les adipocytes était réduite après 96 h de restriction calorique (131). Bien que l'extrapolation de ces résultats de la cellule à l'humain soit hâtive, la restriction calorique pré-chirurgicale demeure un élément confondant à considérer lors de l'interprétation des résultats de cette étude. Dans un même ordre d'idées, des études *in vitro* menées sur plusieurs types de cellules suggèrent que les agents antidiabétiques tels que la metformine et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) pourraient exercer un effet anti-fibrotique, en plus de leur rôle hypoglycémiant (132-134). La différence d'expression du gène LAMB2 dans le tissu adipeux sous-cutané des sujets DT2 comparativement au groupe IRO pourrait donc être en partie expliquée par le fait que 62,5% des sujets DT2, soit 5 patients sur 8, étaient traités à l'aide d'agents antidiabétiques avant leur chirurgie, alors qu'un seul sujet IRO était connu pré-diabétique et recevait un traitement à la metformine lors de sa visite pré-chirurgicale. Dans l'ensemble, la série d'analyses des tissus adipeux avant la chirurgie nous a permis de confirmer l'hypothèse que la fibrose des tissus adipeux est positivement associée à la résistance à l'insuline chez l'humain obèse. Notre second objectif était d'évaluer l'effet de la chirurgie bariatrique sur le lien qui unit ces deux variables. Le fait que l'association entre la fibrose du tissu adipeux sous-cutané et l'indice

---

<sup>1</sup> La réduction du volume hépatique facilite l'abord de l'estomac et réduirait le risque de complication opératoire.

HOMA-IR soit perdue après l'intervention chirurgicale devrait inciter à la prudence dans l'établissement d'un potentiel lien de causalité entre ces deux variables. Alors que la sensibilité à l'insuline est un phénomène très rapidement adaptable (p. ex. amélioration aiguë de la sensibilité à l'insuline par l'activité physique), la fibrose évoluerait pour sa part beaucoup plus lentement. En effet, une revue de littérature portant sur la réversibilité de la cirrhose hépatique suggère que la fibrose pourrait être réversible, mais que le remodelage du tissu cicatriciel pourrait prendre plusieurs années et que certains patients y soient plus disposés que d'autres (135). Ainsi, il est possible qu'un délai de 6 mois soit trop court pour mettre en évidence une relation entre *l'amélioration* de la fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané et *l'amélioration* de la sensibilité à l'insuline. En outre, bien qu'infirmité notre deuxième hypothèse, l'absence de résolution de la fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané à la suite de la chirurgie bariatrique demeure conforme à ce qui a été rapporté dans la littérature (92, 100).

Cette étude présente certaines limites. D'abord, l'échantillon étudié est de petite taille. En effet, selon nos calculs, en assumant une distribution normale des niveaux de fibrose quantifiée par histologie, un nombre de 85 sujets par groupe serait nécessaire pour observer des différences significatives de fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané à l'aide de l'ANOVA, à un seuil  $\alpha < 0,05$  et une puissance de 0,80. Un nombre de 212 sujets par groupe serait nécessaire pour observer des différences significatives de fibrose dans le tissu adipeux viscéral. De plus, l'échantillon est majoritairement constitué de femmes, ce qui limite la généralisation des résultats. Le recrutement se poursuit et permettra éventuellement d'accroître la puissance des analyses statistiques. Ensuite, la sensibilité à l'insuline aurait dû être mesurée par la technique standard qu'est le clamp hyperinsulinémique-euglycémique. L'utilisation d'indices dérivés de l'HGPO, tel que l'ISI<sub>Matsuda</sub>, demeure toutefois moins coûteuse que le clamp, nécessite moins de matériel et fournit davantage d'information que les indices dérivés de la glycémie et de l'insulinémie à jeun (p. ex. HOMA-IR, QUICKI) (29). Par contre, comme l'HGPO n'est pas réalisable après la chirurgie, l'utilisation d'indices dérivés de paramètres glycémique et insulinémique à jeun est probablement à privilégier dans les études menées chez des patients ayant subi une chirurgie bariatrique.

Par ailleurs, le classement des sujets ISO et IRO a été fait selon la médiane de l'ISI<sub>Matsuda</sub> en raison du faible nombre de patients recrutés. L'utilisation de tertiles aurait assuré une distinction plus nette des sujets ISO et IRO, et nous aurait peut-être permis d'observer davantage de différences entre les groupes. De plus, puisque les sujets ont été exposés à une diète hypocalorique préparatoire, leur poids n'était pas stable au moment de la chirurgie, ce qui peut avoir influencé les niveaux d'expression et les pourcentages de fibrose des tissus adipeux prélevés pendant l'intervention, tel que discuté précédemment. Il est aussi possible que l'utilisation de techniques différentes pour effectuer les biopsies per- et post-chirurgicales (biopsie incisionnelle d'abord, biopsie à l'aiguille ensuite) ait un effet confondant dans la quantification de la fibrose, et par conséquent sur son association à long terme avec la résistance à l'insuline. À cet égard, il a été suggéré que la biopsie à l'aiguille ne serait pas la technique optimale à utiliser lorsque l'on souhaite évaluer les modifications apportées à la composition de la matrice extracellulaire du tissu adipeux dans un contexte d'obésité (95). Malgré ces limites, cette étude présente l'avantage majeur d'inclure des sujets bien caractérisés et appariés en fonction de plusieurs paramètres reconnus pour leur influence sur la sensibilité à l'insuline.

## CONCLUSION

En conclusion, l'obésité est associée à un risque accru de développer des complications cardiométaboliques, incluant la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. Or, certains individus obèses semblent protégés contre le développement de ces complications ; ces obèses insulino-sensibles représentent un modèle humain unique pour étudier les facteurs qui peuvent prévenir ou contribuer au développement de la résistance à l'insuline. Une étude menée chez le rongeur suggère que la fibrose des tissus adipeux jouerait un rôle direct dans le développement de la résistance à l'insuline (7). Toutefois, les études menées chez l'humain ne montrent pas d'association claire entre ces deux variables.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à la fois transversale et prospective portant sur l'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline chez l'humain. Malgré un échantillon de petite taille, les résultats de ce mémoire ont montré une association positive entre la fibrose du tissu adipeux sous-cutané et la résistance à l'insuline chez des patients obèses évalués avant leur chirurgie bariatrique. Par ailleurs, les résultats présentés dans ce mémoire mettent en lumière une certaine permanence de la fibrose dans le tissu adipeux sous-cutané, et ce, malgré une perte de poids massive, accompagnée d'une réduction significative de la résistance à l'insuline. L'association entre la fibrose des tissus adipeux et la résistance à l'insuline semble toutefois transitoire dans cet échantillon.

Ceci étant dit, la fibrose des tissus adipeux pourrait avoir une influence sur la capacité des patients à perdre du poids après la chirurgie bariatrique (*cf.* Annexe V et les références (93, 99)). Par conséquent, l'évaluation de la fibrose du tissu adipeux à l'aide d'une biopsie ou par une méthode non invasive telle que l'élastographie (99) pourrait avoir une valeur clinique prédictive sur le succès d'interventions nutritionnelles ou chirurgicales visant une perte de poids. D'autres études sont requises afin d'élucider les mécanismes par lesquels la fibrose s'accumule dans les tissus adipeux et les conséquences cliniques d'un tel remodelage de la matrice extracellulaire dans ces tissus.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kelly T, et al. *Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030*. Int J Obes (Lond). 2008. **32**(9):1431-7.
2. Finucane MM, et al. *National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants*. Lancet. 2011. **377**(9765):557-67.
3. Organisation mondiale de la Santé, *Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale*. Dans: *Série de Rapports techniques*. 2003, Organisation mondiale de la Santé: Genève.
4. Leiter LA, et al. *Cardiometabolic Risk in Canada: A Detailed Analysis and Position Paper by the Cardiometabolic Risk Working Group*. The Canadian journal of cardiology. 2011. **27**(2):e1-e33.
5. Primeau V, et al. *Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy*. Int J Obes (Lond). 2011. **35**(7):971-81.
6. Chabot K, Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R. *Le paradoxe de l'obèse insulino-sensible*. Obes. 2012. **7**:147-53.
7. Khan T, et al. *Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI*. Mol Cell Biol. 2009. **29**(6):1575-91.
8. Halberg N, et al. *Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue*. Mol Cell Biol. 2009. **29**(16):4467-83.
9. Lau DCW, et al. *2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]*. Can Med Assoc J. 2007. **176**(8):S1-S13.
10. Colquitt JL, et al. *Surgery for obesity*. Cochrane Database Syst Rev. 2009. (2):CD003641.
11. Santé Canada. Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes. Ottawa: Santé Canada; 2003.
12. Statistique Canada. Embonpoint et obésité chez les adultes (mesures autodéclarées), produit no 82-625-X2013001 au catalogue de Statistique Canada [En ligne]. Ottawa, 2013. Consulté le 20 mars 2014. Disponible: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2013001/article/11840-fra.htm>
13. Guh DP, et al. *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health. 2009. **9**:88.

14. Petry NM, et al. *Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Psychosom Med. 2008. **70**(3):288-97.
15. Luppino FS, et al. *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Arch Gen Psychiatry. 2010. **67**(3):220-9.
16. Agence de la santé publique du Canada et Institut canadien d'information sur la santé. *Obésité au Canada: Rapport conjoint de l'Agence de la santé publique du Canada et de l'Institut canadien d'information sur la santé, produit no HP5-107/2011F-PDF au catalogue des Publications du Gouvernement du Canada, 2011*. Consulté le 20 mars 2014. Disponible: [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2011/aspc-phac/HP5-107-2011-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/aspc-phac/HP5-107-2011-fra.pdf)
17. Agence de la santé publique du Canada. *Plan stratégique de l'Agence de la santé publique du Canada : 2007 – 2012*. Ottawa, 2007. Consulté le 20 mars 2014. Disponible: [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/sp-ps/pdfs/PHAC\\_StratPlan\\_F\\_WEB.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/sp-ps/pdfs/PHAC_StratPlan_F_WEB.pdf)
18. Leto D, Saltiel AR. *Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012. **13**(6):383-96.
19. Saltiel AR, Kahn CR. *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature. 2001. **414**(6865):799-806.
20. Biddinger SB, Kahn CR. *From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes*. Annu Rev Physiol. 2006. **68**:123-58.
21. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. *Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006. **7**(2):85-96.
22. Wallace TM, Matthews DR. *The assessment of insulin resistance in man*. Diabet Med. 2002. **19**(7):527-34.
23. Ferris HA, Kahn CR. *New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it*. J Clin Invest. 2012. **122**(11):3854-7.
24. Petersen KF, Shulman GI. *Etiology of insulin resistance*. Am J Med. 2006. **119**(5 Suppl 1):S10-6.
25. Taylor SI, Arioglu E. *Syndromes associated with insulin resistance and acanthosis nigricans*. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1998. **9**(2-4):419-39.
26. Hirosumi J, et al. *A central role for JNK in obesity and insulin resistance*. Nature. 2002. **420**(6913):333-6.
27. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol. 1979. **237**(3):E214-23.



28. Disse E, et al. *Is it important to consider how hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp results are expressed?* Diabetes Metab. 2011. **37**(5):460-1.
29. Muniyappa R, et al. *Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008. **294**(1):E15-26.
30. Matthews DR, et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia. 1985. **28**(7):412-9.
31. Katz A, et al. *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.* J Clin Endocrinol Metab. 2000. **85**(7):2402-10.
32. Rabasa-Lhoret R, et al. *Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states.* J Clin Endocrinol Metab. 2003. **88**(10):4917-23.
33. Disse E, et al. *A lipid-parameter-based index for estimating insulin sensitivity and identifying insulin resistance in a healthy population.* Diabetes Metab. 2008. **34**(5):457-63.
34. Matsuda M, DeFronzo RA. *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp.* Diabetes Care. 1999. **22**(9):1462-70.
35. Bastard JP, et al. *Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women.* Diabetes Metab. 2007. **33**(4):261-8.
36. Prentki M, Nolan CJ. *Islet beta cell failure in type 2 diabetes.* J Clin Invest. 2006. **116**(7):1802-12.
37. Goldenberg R, Punthakee Z. *Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique.* Canadian Journal of Diabetes. 2013. **37**(suppl 1):S369-S72.
38. Agence de la santé publique du Canada. *Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres.* Ottawa, 2011. Consulté le 5 mai 2014. Disponible: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf>
39. Fédération Internationale du Diabète. *Atlas du diabète de la FID - Sixième édition.* 2013. Consulté le 5 mai 2014. Disponible: [http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf)

40. Sims EA, *Characterization of the syndromes of obesity*. Dans: *Diabetes Mellitus and Obesity*, Brodoff BN, Bleicher SJ, Éditeurs. 1982, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 219-26.
41. Wildman RP, et al. *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. Arch Intern Med. 2008. **168**(15):1617-24.
42. Karelis AD, et al. *The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile*. J Clin Endocrinol Metab. 2005. **90**(7):4145-50.
43. Kloting N, et al. *Insulin-sensitive obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010. **299**(3):E506-15.
44. McLaughlin T, et al. *Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab. 2011. **96**(11):E1756-60.
45. Shin MJ, et al. *Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women*. Int J Obes (Lond). 2006. **30**(10):1529-34.
46. Gauthier MS, et al. *The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype*. J Clin Endocrinol Metab. 2014. DOI : 10.1210/jc.2013-3935.
47. Alfadda AA. *Circulating Adipokines in Healthy versus Unhealthy Overweight and Obese Subjects*. Int J Endocrinol. 2014. DOI : 10.1155/2014/170434.
48. Bohm A, et al. *Metabolic Signatures of Cultured Human Adipocytes from Metabolically Healthy versus Unhealthy Obese Individuals*. PLoS One. 2014. **9**(4):e93148.
49. Marini MA, et al. *Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women*. Diabetes Care. 2007. **30**(8):2145-7.
50. Esteghamati A, Aryan Z, Nakhjavani M. *Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects*. Diabetes Metab. 2014, DOI : 10.1016/j.diabet.2014.02.007.
51. Esser N, et al. *Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue*. Diabetologia. 2013. **56**(11):2487-97.
52. Marini MA, et al. *Differences in insulin clearance between metabolically healthy and unhealthy obese subjects*. Acta Diabetol. 2014. **51**(2):257-61.

53. Calanna S, et al. *Beta and alpha cell function in metabolically healthy but obese subjects: relationship with entero-insular axis*. Obesity (Silver Spring). 2013. **21**(2):320-5.
54. Brochu M, et al. *What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?* J Clin Endocrinol Metab. 2001. **86**(3):1020-5.
55. McLaughlin T, et al. *Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis*. Diabetologia. 2007. **50**(8):1707-15.
56. Succurro E, et al. *Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals*. Obesity (Silver Spring). 2008. **16**(8):1881-6.
57. Wiklund PK, et al. *Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome*. Diabetol Metab Syndr. 2014. **6**(1):40.
58. Phillips CM, et al. *Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors*. PLoS One. 2013. **8**(10):e76188.
59. Telle-Hansen VH, et al. *Altered expression of genes involved in lipid metabolism in obese subjects with unfavourable phenotype*. Genes Nutr. 2013. **8**(4):425-34.
60. Messier V, et al. *Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes*. Metabolism. 2010. **59**(1):20-4.
61. Fabbrini E, et al. *Association between specific adipose tissue CD4<sup>+</sup> T-cell populations and insulin resistance in obese individuals*. Gastroenterology. 2013. **145**(2):366-74 e1-3.
62. Utz W, et al. *Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women*. Heart. 2011. **97**(19):1585-9.
63. Stefan N, et al. *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans*. Arch Intern Med. 2008. **168**(15):1609-16.
64. Unger RH. *Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome*. Endocrinology. 2003. **144**(12):5159-65.
65. Plourde G, Karelis AD. *Current issues in the identification and treatment of metabolically healthy but obese individuals*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. **24**(5):455-9.
66. Phillips CM, Perry IJ. *Does Inflammation Determine Metabolic Health Status in Obese and Nonobese Adults?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. **98**(10):E1610-E9.

67. Abbasi F, et al. *Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin*. Diabetes. 2004. **53**(3):585-90.
68. Weiss R, et al. *The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning*. J Clin Endocrinol Metab. 2005. **90**(6):3731-7.
69. Cinti S. *The adipose organ*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005. **73**(1):9-15.
70. Avram AS, Avram MM, James WD. *Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue*. J Am Acad Dermatol. 2005. **53**(4):671-83.
71. Ibrahim MM. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences*. Obes Rev. 2010. **11**(1):11-8.
72. Wajchenberg BL. *Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome*. Endocrine Reviews. 2000. **21**(6):697-738.
73. Fruhbeck G. *Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders*. Methods Mol Biol. 2008. **456**:1-22.
74. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science. 1993. **259**(5091):87-91.
75. Feinstein R, et al. *Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates*. J Biol Chem. 1993. **268**(35):26055-8.
76. Bluher M. *Adipose tissue dysfunction in obesity*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009. **117**(6):241-50.
77. Clement K, Langin D. *Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue*. J Intern Med. 2007. **262**(4):422-30.
78. de Luca C, Olefsky JM. *Inflammation and insulin resistance*. FEBS Lett. 2008. **582**(1):97-105.
79. Cinti S, et al. *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*. J Lipid Res. 2005. **46**(11):2347-55.
80. Strissel KJ, et al. *Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications*. Diabetes. 2007. **56**(12):2910-8.
81. Weisberg SP, et al. *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. J Clin Invest. 2003. **112**(12):1796-808.

82. Xu H, et al. *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. J Clin Invest. 2003. **112**(12):1821-30.
83. Barbarroja N, et al. *The obese healthy paradox: is inflammation the answer?* Biochem J. 2010. **430**(1):141-9.
84. Hardy OT, et al. *Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity*. Surg Obes Relat Dis. 2011. **7**(1):60-7.
85. Xu XJ, et al. *Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue*. J Lipid Res. 2012. **53**(4):792-801.
86. McLaughlin T, et al. *Insulin resistance is associated with a modest increase in inflammation in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women*. Diabetologia. 2008. **51**(12):2303-8.
87. Gauthier MS, et al. *Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans*. Biochem Biophys Res Commun. 2011. **404**(1):382-7.
88. O'Connell J, et al. *Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity*. J Clin Endocrinol Metab. 2011. **96**(4):E680-4.
89. Puri V, et al. *Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008. **105**(22):7833-8.
90. Armstrong DG, Meyr AJ, *Wound healing and risk factors for non-healing*. Dans: *UpToDate*, Basow DS, Éditeur. 2013, UpToDate: Waltham, MA.
91. Wynn TA. *Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases*. J Clin Invest. 2007. **117**(3):524-9.
92. Henegar C, et al. *Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity*. Genome Biol. 2008. **9**(1):R14.
93. Divoux A, et al. *Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss*. Diabetes. 2010. **59**(11):2817-25.
94. Spencer M, et al. *Adipose tissue extracellular matrix and vascular abnormalities in obesity and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab. 2011. **96**(12):E1990-8.
95. Mutch DM, et al. *Needle and surgical biopsy techniques differentially affect adipose tissue gene expression profiles*. Am J Clin Nutr. 2009. **89**(1):51-7.

96. Pasarica M, et al. *Adipose tissue collagen VI in obesity*. J Clin Endocrinol Metab. 2009. **94**(12):5155-62.
97. Spencer M, et al. *Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010. **299**(6):E1016-27.
98. Pellegrinelli V, et al. *Human adipocyte function is impacted by mechanical cues*. The Journal of Pathology. 2014. DOI : 10.1002/path.4347.
99. Abdenmour M, et al. *Association of Adipose Tissue and Liver Fibrosis With Tissue Stiffness in Morbid Obesity: Links With Diabetes and BMI Loss After Gastric Bypass*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014. **99**(3):898-907.
100. Canello R, et al. *Permanence of molecular features of obesity in subcutaneous adipose tissue of ex-obese subjects*. Int J Obes (Lond). 2013. **37**(6):867-73.
101. Sun K, et al. *Fibrosis and adipose tissue dysfunction*. Cell Metab. 2013. **18**(4):470-7.
102. Kagan HM, Li W. *Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*. J Cell Biochem. 2003. **88**(4):660-72.
103. Munoz A, Abate N, Chandalia M. *Adipose Tissue Collagen and Inflammation in Nonobese Asian Indian Men*. J Clin Endocrinol Metab. 2013.
104. Dankel SN, et al. *COL6A3 Expression in adipocytes associates with insulin resistance and depends on PPARgamma and adipocyte size*. Obesity (Silver Spring). 2014.
105. Wharton S, Sharma AM, Lau DCW. *Weight Management in Diabetes*. Canadian Journal of Diabetes. 2013. **37**(suppl 1): S82-S6.
106. Mechanick JI, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient*. Surg Obes Relat Dis. 2008. **4**(5 Suppl):S109-84.
107. Mingrone G, et al. *Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes*. N Engl J Med. 2012. **366**(17):1577-85.
108. Schauer PR, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. N Engl J Med. 2012. **366**(17):1567-76.
109. Schauer PR, et al. *Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 3-Year Outcomes*. N Engl J Med. 2014. **370**(21):2002-13.

110. Leonetti F, et al. *Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment*. Arch Surg. 2012. **147**(8):694-700.
111. Buchwald H, et al. *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. Am J Med. 2009. **122**(3):248-56 e5.
112. Gill RS, et al. *Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. Surg Obes Relat Dis. 2010. **6**(6):707-13.
113. Abbatini F, et al. *Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m<sup>2</sup>: sleeve gastrectomy versus medical treatment*. Surg Obes Relat Dis. 2012. **8**(1):20-4.
114. de Sa VC, et al. *Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m<sup>2</sup>*. Obes Surg. 2011. **21**(3):283-7.
115. Slater BJ, Bellatorre N, Eisenberg D. *Early postoperative outcomes and medication cost savings after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients with type 2 diabetes*. J Obes. 2011. DOI : 10.1155/2011/350523.
116. Papamargaritis D, et al. *Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy*. Surg Obes Relat Dis. 2013. **9**(2):192-201.
117. Nannipieri M, et al. *Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones*. J Clin Endocrinol Metab. 2013. **98**(11):4391-9.
118. Rizzello M, et al. *Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy*. Obes Surg. 2010. **20**(1):50-5.
119. Dutia R, et al. *Limited recovery of beta-cell function after gastric bypass despite clinical diabetes remission*. Diabetes. 2014. **63**(4):1214-23.
120. Dixon JB, et al. *Bariatric surgery for type 2 diabetes*. Lancet. 2012. **379**(9833):2300-11.
121. Via MA, Mechanick JI. *The role of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes: current evidence and clinical guidelines*. Curr Atheroscler Rep. 2013. **15**(11):366.
122. Ionut V, et al. *Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss*. Obesity (Silver Spring). 2013. **21**(6):1093-103.
123. Peterli R, et al. *Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial*. Obes Surg. 2012. **22**(5):740-8.

124. Isbell JM, et al. *The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery*. Diabetes Care. 2010. **33**(7):1438-42.
125. Caiazzo R, Arnalsteen L, Pattou F. *Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère*. Médecine des Maladies Métaboliques. 2008. **2**(5):468-72.
126. Canadian Society for Exercise Physiology. *The Revision of the Measurement of Waist Circumference in the CPAFLA* [En ligne]. 2008. Consulté le 2 juillet 2014. Disponible: <http://www.csep.ca/English/view.asp?x=724&id=84>
127. Bertin E, et al. *Evaluation of dual-energy X-Ray absorptiometry for body-composition assessment in rats*. J Nutr. 1998. **128**(9):1550-4.
128. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. *Obesity: Can inflammatory status define metabolic health?* Nat Rev Endocrinol. 2013. **9**(12):694-5.
129. Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. *Objectifs du contrôle de la glycémie*. Canadian Journal of Diabetes. 2013. **37**(suppl 1):S394-S7.
130. Whittaker P, et al. *Quantitative assessment of myocardial collagen with picrosirius red staining and circularly polarized light*. Basic Res Cardiol. 1994. **89**(5):397-410.
131. Renes J, et al. *Calorie restriction-induced changes in the secretome of human adipocytes, comparison with resveratrol-induced secretome effects*. Biochim Biophys Acta. 2014.
132. Lim JY, et al. *AMP-activated protein kinase inhibits TGF-beta-induced fibrogenic responses of hepatic stellate cells by targeting transcriptional coactivator p300*. J Cell Physiol. 2012. **227**(3):1081-9.
133. Xiao H, et al. *Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway*. Cardiovasc Res. 2010. **87**(3):504-13.
134. Kaji K, et al. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats*. J Gastroenterol. 2014. **49**(3):481-91.
135. Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. *Review article: the reversibility of cirrhosis*. Aliment Pharmacol Ther. 2012. **36**(9):824-32.



## ANNEXE I

Manuscrit de recension des écrits intitulé « Le paradoxe de l'obèse insulino-sensible »,  
Obésité, 2012. 7: p. 147-153.

Par **Katherine Chabot**, Marie-Soleil Gauthier et Rémi-Rabasa Lhoret.

## Le paradoxe de l'obèse insulino-sensible

### The paradox of the insulin-sensitive obese

K. Chabot · R. Rabasa-Lhoret · M.-S. Gauthier

© Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Certains individus obèses semblent résistants au développement des troubles métaboliques associés à l'obésité. Malgré leur excès de poids et de masse grasse, ces individus « obèses insulino-sensibles » (ISO), ont des profils métabolique et inflammatoire favorables. L'étude de ce sous-groupe permet d'identifier les facteurs clés pouvant prévenir ou contribuer au développement de complications métaboliques chez l'humain, indépendamment de l'obésité. L'étude de tels individus revêt donc une importance tant en milieu clinique qu'en recherche.

**Mot clés** Obésité insulino-sensible · Obèses métaboliquement sains · Risque cardiométabolique · Tissu adipeux · Inflammation

**Abstract** Some obese individuals seem to be protected against the development of metabolic abnormalities associated with obesity. Despite their excessive body weight and fat mass, these “insulin-sensitive obese” (ISO) individuals show favourable metabolic and inflammatory profiles. They represent a unique human model to delineate key factors that either contribute to or prevent the development of metabolic complications without the confounding effect of differences in body fat mass. The study of this subset of obese individuals is important both for clinical practice and research.

K. Chabot · R. Rabasa-Lhoret · M.-S. Gauthier (✉)  
 Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM),  
 110, avenue des Pins, Montréal, Québec H2W 1R7,  
 Montréal, Canada  
 e-mail : marie-soleil.gauthier@ircm.qc.ca,  
 reml.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

R. Rabasa-Lhoret · M.-S. Gauthier  
 Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université  
 de Montréal (CRCHUM), Montréal, Canada

K. Chabot · R. Rabasa-Lhoret  
 Département de Nutrition, Université de Montréal,  
 Montréal, Canada

R. Rabasa-Lhoret · M.-S. Gauthier  
 Centre de recherche du diabète de Montréal (CRDM),  
 Montréal, Canada

**Keywords** Insulin-sensitive obese · Metabolically healthy obese (MHO) · Cardiometabolic risk · Adipose tissue · Inflammation

### Introduction

L'obésité est un facteur de risque important pour le développement de maladies cardiométaboliques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires et la stéatose hépatique non-alcoolique [1]. Il existe cependant un sous-groupe d'individus obèses qui semble protégé contre le développement de ces complications. Dans la littérature scientifique anglophone, on peut retrouver ce sous-groupe sous l'appellation de « *metabolically healthy but obese/obèses métaboliquement sains* » (MHO), « *insulin-sensitive obese/obèses sensibles à l'insuline* » (ISO), ou encore « *uncomplicated obesity/obésité sans complication* », par opposition aux sujets « *metabolically abnormal obese/obèses avec complications métaboliques* » (MAO) ou encore « *Insulin resistant obese/Obèses résistants à l'insuline* » (IRO) [2, 3]. Devant cette multiplicité des appellations, nous utiliserons dans cette revue les termes ISO et IRO pour décrire respectivement les patients obèses mais paradoxalement sensibles à l'insuline et ceux qui y sont résistants.

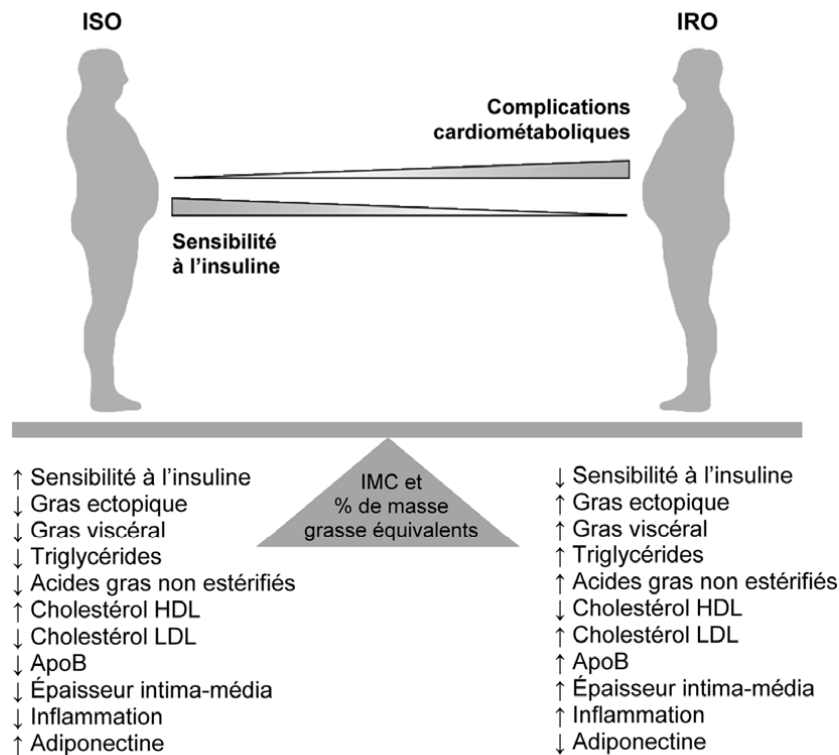
Le phénotype de l'obèse métaboliquement sain a été décrit pour la première fois dans les années 80 [4] et a, depuis, fait l'objet d'un nombre grandissant de publications. Une étude du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2004 indiquait récemment que jusqu'à 30-40% des adultes obèses des États-Unis ( $\geq 20$  ans) pourraient être insulino-sensibles et métaboliquement sains, ce pourcentage variant selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique des sujets [5]. La prévalence de l'obésité sans complication métabolique varie toutefois grandement en fonction de la définition utilisée [6]. Quoi qu'il en soit, l'étude d'un tel sous-groupe a l'avantage majeur de permettre l'investigation des facteurs clés qui préviennent ou qui contribuent

au développement de complications métaboliques chez l'humain, et ce, indépendamment de l'obésité (Fig. 1).

### Les individus ISO présentent un profil clinique favorable

Il n'existe toujours pas de définition standardisée permettant de classer un patient obèse comme étant métaboliquement sain. Une approche courante est donc de stratifier les patients obèses en ISO ou IRO selon un seuil de sensibilité à l'insuline, généralement estimée par un index dérivé des valeurs de glycémie et d'insuline à jeun tel que HOMA-IR ou mieux encore mesuré par la technique de référence qu'est le clamp euglycémique-hyperinsulinémique. Grâce à cette approche, il a été rapporté que pour un indice de masse corporelle (IMC) et un pourcentage global de masse grasse équivalents [7-10], les sujets ISO présentent une insulino-sensibilité à jeun et des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) moindres, ainsi qu'une meilleure tolérance au glucose que les sujets IRO [4,6,8].

Les patients obèses ISO présenteraient également un profil lipidique favorable mis en évidence par des concentrations circulantes inférieures de triglycérides (TG) [7,8,10-13], d'acides gras non estérifiés [8], d'apolipoprotéine B (ApoB) [10,14] et de particules de LDL oxydées [10], ainsi que par des concentrations plus élevées de cholestérol HDL [7,8,10-13] comparativement aux patients IRO. De plus, les patients ISO accumuleraient moins de graisse dans les sites ectopiques tels que la graisse viscérale [7-10], les tissus myocardiques [15], les muscles squelettiques [16] et le foie [8,16], ce dernier se traduisant par une plus faible prévalence de stéatose hépatique non-alcoolique [16] et des concentrations circulantes d'enzymes hépatiques inférieures aux IRO [8,11,14]. L'ensemble de ces résultats suggère que les patients obèses insulino-sensibles ont une meilleure capacité à stocker les graisses dans le tissu adipeux sous-cutané et qu'ils en emmagasinent moins dans le tissu adipeux viscéral, le muscle et le foie, des organes dans lesquels l'accumulation de lipides ectopiques est hautement associée au développement de la résistance à l'insuline et de complications métaboliques [17].



**Fig. 1** Facteurs pouvant distinguer les individus obèses insulino-sensibles des obèses insulino-résistants malgré un indice de masse corporelle et une masse adipeuse semblables. Adapté de Primeau et al. [6]. ISO : obèses sensibles à l'insuline; IRO : obèses résistants à l'insuline; IMC : indice de masse corporelle; ApoB : apolipoprotéine B

D'autre part, contrairement aux IRO, les individus ISO présenteraient un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) semblable à celui des individus métaboliquement sains de poids normal, ce qui suggère une meilleure fonction rénale [13]. Bien que le TFGe moyen du groupe d'IRO de cette étude ( $94 \pm 16 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) indique une fonction rénale normale, leur risque de développer une dysfonction rénale serait 2,5 fois plus élevé que celui des ISO et 7 fois plus élevé que les individus de poids normal, sans complication métabolique. Ceci n'est toutefois vérifié que chez les individus d'origine caucasienne.

Par ailleurs, il semble que les individus ISO préserveraient une meilleure fonction diastolique cardiaque [18]. Ils auraient aussi une pression artérielle inférieure, voire normale [8,18,19], et présenteraient une moindre épaisseur de l'intima-média de la carotide comparativement aux IRO [16], bien qu'une étude suggère que ces deux dernières variables demeureraient supérieures à celles des individus de poids normal [19]. L'ensemble de ces paramètres cliniques suggère un risque réduit de maladies cardiovasculaires chez les ISO, comparativement aux IRO.

Finalement, il a été démontré que comparativement aux patients IRO, les sujets ISO ont des concentrations circulantes plus faibles de molécules inflammatoires telles que la protéine C-réactive (CRP) [7,8,10], la chémérine [8] et l'interleukine-6 (IL-6) [10], ainsi que des niveaux augmentés d'adiponectine, une adipokine qui active l'enzyme senseur d'énergie AMP-kinase (AMPK) et qui possède des propriétés anti-inflammatoires et insulino-sensibilisantes bien connues [8,20,21]. Contrairement aux IRO, les individus ISO présentent donc un profil inflammatoire systémique favorable, et cette différence pourrait tirer sa source d'un meilleur fonctionnement du tissu adipeux.

### **L'inflammation du tissu adipeux : à l'origine de la résistance à l'insuline ?**

Le tissu adipeux blanc fut longtemps considéré comme un simple réservoir emmagasinant l'énergie sous forme de graisse lors de bilan énergétique positif puis libérant cette énergie sous forme d'acides gras selon les besoins des tissus périphériques. Il est maintenant clair que le tissu adipeux est un organe endocrine à part entière sécrétant une myriade d'hormones, d'adipokines et de cytokines exerçant une influence sur le métabolisme et le système immunitaire.

Un lien de causalité entre l'obésité, l'inflammation et la résistance à l'insuline a été rapporté pour la première fois par Hotamisligil et al. [22] et Feinstein et al. [23]. Les deux groupes ont observé que le *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), une cytokine pro-inflammatoire surproduite par le tissu adipeux des individus obèses comparativement aux sujets de poids normal, pouvait causer la résistance à l'insuline.

Les dysfonctions du tissu adipeux observées chez les individus obèses se caractérisent entre autres par une expression et une sécrétion excessives d'une multitude de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (e.g. TNF $\alpha$ , *CC chemokine ligand 5* (CCL5), IL-6, CRP et chémérine) [24]. Cette inflammation du tissu adipeux résulterait en grande partie de l'attraction, l'infiltration et l'activation de cellules immunitaires [25,26]. En effet, plusieurs études menées tant chez l'humain que chez le rongeur ont rapporté une présence accrue de macrophages dans le tissu adipeux des individus obèses comparativement aux sujets de poids normal [27-30]. Tous les obèses ne sont toutefois pas égaux face à l'inflammation du tissu adipeux et la comparaison des individus ISO et IRO permet de préciser dans quelle mesure cette infiltration accrue de macrophages est attribuable à l'obésité, à l'insulino-résistance ou à l'interaction de ces deux conditions. Ainsi, il a été rapporté que pour un même niveau d'obésité, les individus IRO auraient davantage de macrophages dans leur tissu adipeux comparativement aux ISO, tel que démontré par immunocoloration du marqueur de différenciation 68 (CD68) [8,31,32] et par une augmentation de l'expression d'autres marqueurs comme le CD11b, le *plasminogen activator urokinase receptor* (PLAUR), le *colony-stimulating factor* (CSF)-3 et la *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 [31]. Par ailleurs, plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire [32,33] et la synthèse de récepteurs des chimiokines [32] seraient davantage exprimés dans le tissu adipeux des patients IRO comparativement aux ISO. Ce plus haut degré d'inflammation serait observé tant dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu sous-cutané, bien que le tissu viscéral semble davantage affecté [8,33-35].

Le ou les mécanismes qui participent au développement de l'inflammation du tissu adipeux des sujets IRO demeurent incertains, mais de plus en plus d'études expérimentales suggèrent que la dysrégulation de l'AMPK pourrait être mise en cause. La dysrégulation de l'AMPK a été impliquée dans le développement de maladies métaboliques liées à l'obésité, en plus d'être la cible de certains médicaments utilisés pour leur traitement (e.g. metformine, thiazolidinediones (TZD)) [36,37]. L'activation de l'AMPK survient lorsque l'état énergétique de la cellule diminue (lorsque le ratio cellulaire AMP:ATP augmente). Son rôle le mieux documenté est alors de restaurer l'équilibre énergétique en activant des voies métaboliques générant de l'ATP (e.g.  $\beta$ -oxydation des acides gras) et en inhibant celles qui en utilisent et qui ne sont pas essentielles à la survie de la cellule (e.g. synthèse de lipides, néoglucogénèse) [38]. Des études in vitro conduites au sein de plusieurs types de cellules, dont les adipocytes et les macrophages, montrent que l'activation de l'AMPK a aussi pour effet de réduire le stress inflammatoire [35,39,40]. De façon intéressante, des études récentes ont montré que les individus IRO présentent une

réduction de l'activité de l'AMPK dans leurs tissus adipeux viscéral et sous-cutané comparativement aux sujets ISO et que ceci est associé à une augmentation de l'inflammation du tissu adipeux chez ces patients [33,35]. Bien qu'un lien de causalité demeure à établir, ces résultats permettent de penser que l'AMPK pourrait être impliquée dans le dysfonctionnement du tissu adipeux et le développement de la résistance à l'insuline.

### **Le stockage inefficace des lipides dans le tissu adipeux : une source de complications métaboliques de l'obésité ?**

Outre le fait qu'ils semblent posséder un tissu adipeux moins inflammatoire que celui des patients IRO, les patients ISO auraient aussi une meilleure capacité de stockage des graisses dans leur tissu adipeux sous-cutané. D'une part, ceci pourrait être attribuable à une meilleure capacité d'adipogénèse (processus au cours duquel les préadipocytes deviennent des adipocytes matures et fonctionnels). En effet, on observerait une plus forte expression de gènes impliqués dans l'adipogénèse et la différenciation terminale des adipocytes (i.e. *peroxisome-proliferator-activated receptor* (PPAR)  $\gamma$ 1 et 2, adiponectine) [12] et une moindre expression de facteurs inhibant l'adipogénèse (i.e. *preadipocyte factor-1* (Pref-1)) [41] chez les individus ISO comparativement aux IRO. D'autre part, ceci pourrait être attribuable à une meilleure capacité de conservation des lipides dans les adipocytes matures des individus ISO. En effet, Puri et al. [42] ont rapporté récemment que le tissu adipeux de ces individus présentait une expression plus importante de trois protéines associées aux gouttelettes lipidiques et jouant un rôle dans la rétention des lipides sous forme de triglycérides, soit les *cell death-inducing DNA fragmentation factor a (DFFA)-like effector a* (Cidea), *cell death-inducing DFFA-like effector c* (Cidec)/*fat-specific protein 27* (FSP27) et la périlipine.

### **Risque cardiométabolique à long terme et implications cliniques**

Malgré des profils métabolique et inflammatoire favorables, les individus ISO ne seraient pas totalement « en santé ». En effet, le risque de mortalité de toutes causes confondues des ISO serait comparable à celui des individus IRO [43,44]. L'étude de Kuk et Ardem [43] est toutefois limitée par le fait que les ISO et les IRO présentaient des IMC significativement différents et que le risque relatif de mortalité n'a pas été ajusté en fonction de ce paramètre. Pour sa part, l'étude de Årnlöv et al. [44] ne portait que sur un groupe d'hommes

d'origine suédoise. De plus, bien qu'il s'agissait d'une étude longitudinale menée sur un peu plus de 30 ans, le phénotype des individus obèses, déterminé au début de l'étude, n'a pas été réévalué au cours de l'étude. Il est donc possible que certains ISO aient développé des anomalies métaboliques au cours des années, tel que démontré récemment par une étude Coréenne [45], et que ces sujets évoluant du statut ISO vers IRO aient ainsi contribué à la surestimation du risque relatif de mortalité de leur groupe. Une étude plus récente, menée chez des hommes et femmes d'origine italienne, a d'ailleurs conclu que les ISO présenteraient plutôt un risque de mortalité due aux maladies cardiovasculaires, aux cancers et à toutes causes confondues comparable aux individus non obèses, sans complications métaboliques [46]. Les divergences entre ces études indiquent que le risque de mortalité des ISO reste à définir.

Par ailleurs, bien que les patients ISO présentent un risque de développer un diabète de type 2 et probablement des maladies cardiovasculaires beaucoup plus faible que les sujets IRO [47], ils présentent néanmoins une incidence d'anomalies métaboliques (ex : hypertriglycéridémie, prédiabète) [45] et un risque d'événements cardiovasculaires [44] plus élevés à long terme, comparativement aux individus de poids normal sans complications métaboliques. Ce risque reste toutefois nettement plus faible que celui des sujets de poids normal présentant un syndrome métabolique [47]. De plus, les patients ISO demeurent à risque de développer certaines complications non métaboliques de l'obésité telles que : apnée du sommeil, cancer et troubles musculo-squelettiques ou psychologiques [6,48]. Ainsi, les patients ISO pourraient eux aussi bénéficier d'interventions axées sur l'hygiène de vie (gestion du poids, qualité alimentaire et activité physique), bien que de telles approches ne semblent pas améliorer leur profil métabolique de manière aussi efficace que chez les IRO [49].

Il est donc important de sensibiliser les professionnels de la santé et les chercheurs sur l'existence de différents sous-groupes d'individus obèses. Le traitement « universel » de l'obésité n'est pas souhaitable et l'identification de patients ISO pourrait devenir cruciale dans la prise de décisions médicales, entre autres lors de la hiérarchisation des différentes approches thérapeutiques de l'obésité. À cet effet, des méthodes d'identification clinique simples et peu invasives (ex : TG, ratio TG/HDL, ApoB, index simples de sensibilité à l'insuline, épaisseur intima-média de la carotide, adiponectine sérique) méritent d'être explorées et une standardisation des critères diagnostiques doit être proposée. L'étude des facteurs et mécanismes de protection métabolique des individus ISO pourrait contribuer à une meilleure compréhension des facteurs impliqués dans le développement des complications métaboliques reliées à l'obésité, permettant ainsi l'élaboration de traitements et de mesures de prévention plus spécifiques.



**Remerciements :** L'écriture de ce manuscrit a été supportée par des subventions de recherches des IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada) fonds no 63279 Étude MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) et no 88590 Étude SOMET (Sherbrooke Montreal Ottawa Emerging Team) ainsi que la chaire de recherche clinique J-A De Sève et une subvention de Génome Quebec (CAO: Complications Associated with Obesity). Katherine Chabot, Rémi Rabasa-Lhoret et Marie-Soleil Gauthier sont récipiendaires de bourses salariales de l'IRCM / Banque Scotia, du FRSQ (Fonds de la recherche en santé du Québec) et de la CDA (Canadian Diabetes Association), respectivement.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

## Références

- Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, et al (2011) Cardiometabolic Risk in Canada: A Detailed Analysis and Position Paper by the Cardiometabolic Risk Working Group. *Canad J Cardiol* 2: e1-e33
- Karelis AD (2008) Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 9646:1281-3
- Sims EA (2001) Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 12:1499-1504
- Sims EA (1982) Characterization of the syndromes of obesity. In: BN Brodoff, Bleicher SJ, Diabetes Mellitus and Obesity. Williams & Wilkins, Baltimore, 219-26
- Wildman RP, Mmtner P, Reynolds K, et al (2008) The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 15:1617-24
- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al (2011) Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 7: 971-81
- Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al (2005) The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 7: 4145-50
- Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al (2010) Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 3: E506-15
- McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, et al (2011) Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 11: E1756-60
- Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al (2006) Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)* 10:1529-34
- Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al (2001) What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 3:1020-5
- McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, et al (2007) Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 8:1707-15
- Sesti G, Succuro E, Arturi F, et al (2011) IGF-1 levels link estimated glomerular filtration rate to insulin resistance in obesity: a study in obese, but metabolically healthy, subjects and obese, insulin-resistant subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:933-40
- Messier V, Karelis AD, Robillard ME, et al (2010) Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism* 1:20-4
- Utz W, Engeli S, Haufe S, et al (2011) Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart* 19:1585-9
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al (2008) Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 15:1609-16
- Unger RH (2003) Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 12:5159-65
- Succuro E, Marini MA, Frontoni S, et al (2008) Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 8:1881-6
- Marini MA, Succuro E, Frontoni S, et al (2007) Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care* 8:2145-7
- Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, et al (2004) Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 3:585-90
- Weiss R, Taksali SE, Dufour S, et al (2005) The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 6:3731-7
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 5091:87-91
- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, et al (1993) Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 35:26055-8
- Bluher M (2009) Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 6:241-50
- Clement K, Langin D (2007) Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *J Intern Med* 4:422-30
- de Luca C, Olefsky JM (2008) Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 1:97-105
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al (2005) Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 11:2347-55
- Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al (2007) Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 56(12): 2910-2918.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 12:1796-1808
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 12:1821-30
- Barbarroja N, Lopez-Pedraza R, Mayas MD, et al (2010) The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J* 1:141-9
- Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, et al (2011) Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 1:60-7
- Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, et al (2012) Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res* 4:792-801
- McLaughlin T, Deng A, Gonzales O, et al (2008) Insulin resistance is associated with a modest increase in inflammation in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women. *Diabetologia* 12:2303-8
- Gauthier MS, O'Brien EL, Bigomia S, et al (2011) Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with

- increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1:382–7
36. Ruderman N, Prentki M (2004) AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 4:340–51
  37. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, et al (2007) Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab* 6:395–402
  38. Hardie DG (2007) AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:774–85
  39. Cacicedo JM, Yagihashi N, Keaney JF, Jr, et al (2004) AMPK inhibits fatty acid-induced increases in NF-kappaB transactivation in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 4:1204–9
  40. Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, et al (2009) Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 4:E955–964
  41. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, et al (2011) Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 4:E680–4
  42. Puri V, Ranjit S, Konda S, et al (2008) Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 22:7833–8
  43. Kuk JL, Ardern CI (2009) Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 12:2297–9
  44. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, et al (2010) Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2:230–6
  45. Chang Y, Ryu S, Suh BS, et al (2011) Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)* 1-8
  46. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al (2011) Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care* 1:210–5
  47. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al (2006) Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 8:2906–12
  48. Karelis AD (2011) To be obese--does it matter if you are metabolically healthy? *Nat Rev Endocrinol* 12:699–700
  49. Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al (2011) Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia* 4: 864–8

## ANNEXE II

## Acceptation du projet ETAPP par le comité d'éthique de l'IRCM



La formation et la recherche  
Comité d'éthique de la recherche *la vie*

Le 25 avril 2012

Cher Docteur Rabasa-Lhoret,

Le comité d'éthique de l'IRCM a approuvé votre projet intitulé "Évaluation du tissu adipeux pré et post-chirurgie bariatrique (ÉTAPP)", daté du **25 novembre 2011** et le formulaire de consentement, daté du **19 avril 2012**. Vous trouverez ci-joint le document attestant de cette approbation

Numéro d'approbation : **2011-22**. Vous devez identifier toute correspondance ou document pertinent à ce projet par ce numéro.

Date d'approbation : **25 avril 2012**

Date d'expiration de l'approbation : **25 avril 2013**

Rapport au comité d'éthique dû : **mars 2013** ou à la fin du projet, si le projet se termine avant.

Le comité d'éthique désire vous rappeler que l'investigateur doit s'acquitter des responsabilités suivantes :

- Informer promptement le comité d'éthique de tout changement au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'exécution du protocole, de tout événement intercurrent sérieux survenu au cours du protocole et de toute information ou résultat susceptible de modifier l'évaluation des risques et des bénéfices pour les sujets qui participent à la recherche et leur consentement à y participer
- Demander au comité d'éthique la réapprobation du projet un mois avant la date d'échéance de la présente approbation s'il y a lieu, en fournissant au comité d'éthique un rapport intérimaire sur le travail effectué dans le cadre de ce projet. À défaut de recevoir une telle demande de votre part, la présente approbation deviendra automatiquement caduque à la date d'expiration indiquée ci-haut.

N'hésitez pas à contacter le secrétariat du comité d'éthique au 987-5742 ou au 987-5636 si vous désirez de plus amples informations à ce sujet.

Veillez agréer, cher Docteur, l'expression de mes salutations distinguées.

Madeleine Roy M.D., M.Sc.  
Secrétaire  
Comité d'éthique

/ib

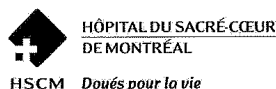
110, avenue des Pins Ouest, Montréal (Québec) Canada H2W 1R7

Téléphone : (514) 987-5500  
Télécopieur : (514) 987-5678  
Site Web : <http://www.ircm.qc.ca>



## ANNEXE III

## Acceptation du projet ETAPP par le comité d'éthique de l'HSCM

APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHENO DE DOSSIER DU CÉR 2012-716

**TITRE:** Évaluation du Tissu Adipeux Pré et Post chirurgie bariatrique (ÉTAPP)

- Demande d'évaluation d'un projet de recherche, en date du 3 janvier 2012
- Demande d'évaluation d'un projet de recherche, version Nagano, en date du 4 janvier 2012
- Protocole
- Cadre de gestion de la biobanque PROMD (Plateforme de Recherche en Obésité, Métabolisme et Diabète), version 9.0 (2011)
- Résumé
- Formulaire d'information et de consentement, version 002, en date du 27 décembre 2011
- Formulaire d'information et de consentement (mise en banque de données et de matériel biologique, en date du 18 novembre 2011)
- Questionnaire médical
- Journal alimentaire de 3 jours, version en date du 10 février 2009
- Lettre de recrutement de participants pour le projet ÉTAPP, en date du 3 janvier 2012
- Demande de consultation de dossiers d'usagers à des fins de recherche, version électronique reçue le 4 janvier 2012
- Lettre d'autorisation pour la consultation de dossiers d'usagers à des fins de recherche, en date du 9 janvier 2012
- Démarches entreprises auprès du comité d'éthique de l'IRCM, lettres datées du 13 décembre 2011 et 3 janvier 2012
- Lettre d'octroi provenant du Fonds Banque Scotia en recherche sur le diabète à l'IRCM et BudgetBudget

**LIEU :** Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

**CHERCHEUR(S) :** Pierre Y. Garneau, M.D., Benoit Coulombe, Ph.D., Institut de recherches cliniques de Montréal, Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Institut de recherches cliniques de Montréal, Marie-Soleil Gauthier, Ph.D., Institut de recherches cliniques de Montréal

**PROVENANCE DES FONDS :** Fonds Banque Scotia en recherche sur le diabète à l'IRCM

**PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE :** Le but de cette étude est d'identifier des facteurs/dysfonctions du tissu adipeux qui contribuent à l'insulino-résistance et au DT2 associés à l'obésité chez l'humain et ainsi de soulever des pistes pour le dépistage et le traitement de ces complications métaboliques.

**TYPE DE RECHERCHE :** Fondamentale

**NOMBRE DE SUJETS RECRUTÉS À L'HSCM :** 80

**CONSÉQUENCES ÉTHIQUES :** Liberté de participer : oui    Consentement éclairé : oui  
Confidentialité : oui    Liberté d'en sortir sans contrainte : oui

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT :**

Requis : oui (version approuvée du 23 février 2012)

**PROTOCOLE APPROUVÉ :** oui Le 27 février 2012

**DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ :** Le 6 février 2012 (séance plénière)

**MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ**

**AVIS FAVORABLE :** Dre Chantal Lambert, scientifique non-médecin, présidente  
Mme Marie-France Thibaudeau, scientifique non-médecin, vice-présidente  
M. Guy Beauregard, personne spécialisée en éthique  
Me Marie Boivin, juriste  
M. Jean Caillé, membre non affilié représentant la collectivité  
Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité  
Dr Roberto Castaño, scientifique médecin  
Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin  
Dre Jadranka Spahija, scientifique non-médecin

**Absence motivée :** Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin  
Dr Colin Verdant, scientifique médecin

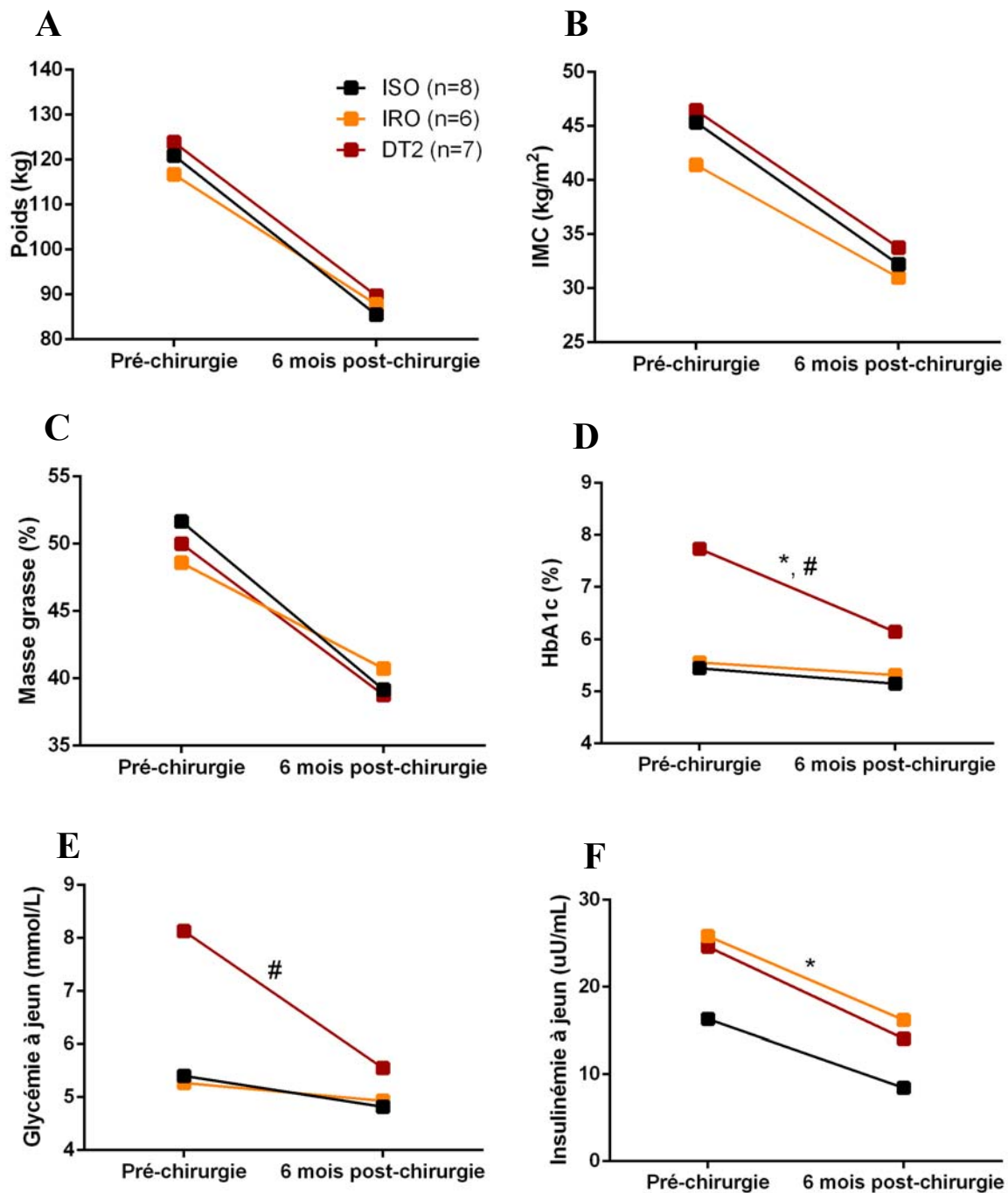
Marie-France Thibaudeau

Le 27 février 2012  
Date

**N.B. :** Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables

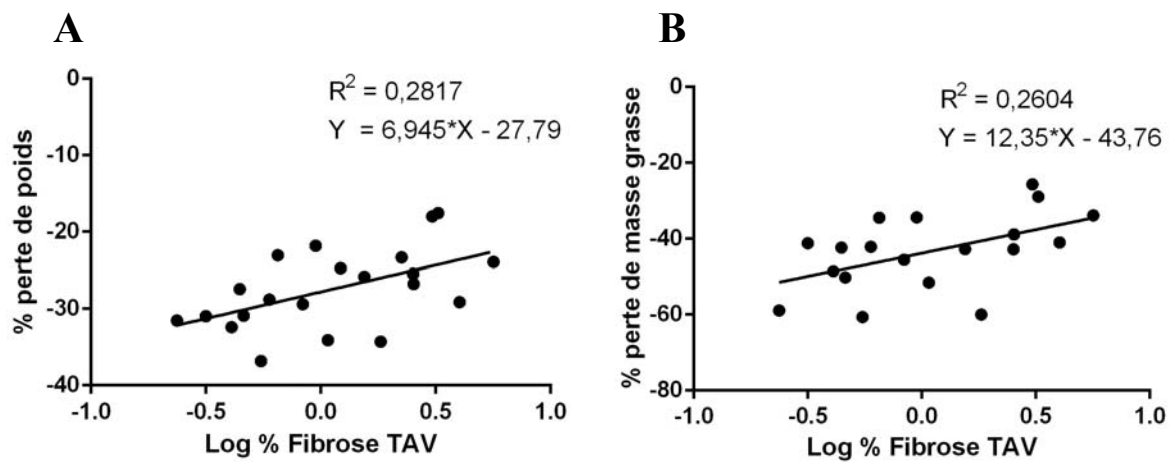
~~Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.~~

## ANNEXE IV



**Figure A1.** Effets de la chirurgie bariatrique sur **A)** le poids, **B)** l'IMC, **C)** la masse adipeuse, **D)** les niveaux d'HbA1c, **E)** la glycémie à jeun et **F)** l'insulinémie à jeun de sujets ISO, IRO et DT2. \*  $p < 0,05$  vs ISO, #  $p < 0,05$  vs IRO.

## ANNEXE V



**Figure A2.** Associations entre le pourcentage de fibrose dans le tissu adipeux viscéral ( $\text{Log}_{10}$ ) avant la chirurgie et les pourcentages de A) perte de poids et B) de masse adipeuse 6 mois après la chirurgie.