



HAL
open science

Plasticité des cellules intestinales : nature et fonction

Maude Le Gall, André Bado, Johanne Le Beyec

► **To cite this version:**

Maude Le Gall, André Bado, Johanne Le Beyec. Plasticité des cellules intestinales : nature et fonction. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2017, 10.1016/j.cnd.2016.12.002 . hal-01460585

HAL Id: hal-01460585

<https://hal.science/hal-01460585>

Submitted on 7 Feb 2017

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

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

Plasticité des cellules intestinales : nature et fonction.

Maude LE GALL¹, André BADO¹, Johanne LE BEYEC^{1,2}

¹ Inserm UMR 1149, UFR de Médecine Paris Diderot, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, DHU Unity APHP, F-75890 Paris France

² AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Biochimie Endocrinienne et Oncologique, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Université, F-75651, Paris France

Résumé

La plasticité d'un matériau est sa propriété à modifier sa forme sous l'effet d'une action et à la conserver à l'arrêt de cette action. Par analogie, la plasticité neuronale décrit comment des neurones s'étendent, se rétractent ou se réorganisent en fonction de l'activité des synapses et des neurones qu'ils rencontrent et comment au niveau des synapses les récepteurs ou les neuropeptides sécrétés sont modifiés. De la même façon, on peut définir la plasticité intestinale comme la capacité qu'a l'intestin à modifier sa taille ou son épaisseur et qu'ont les cellules épithéliales intestinales à moduler leurs fonctions d'absorption et de sécrétion en réponse à des signaux nutritionnels et métaboliques.

Ces mécanismes physiologiques permettent une adaptation fine et rapide de l'intestin contribuant à favoriser l'absorption des aliments ingérés, mais ils peuvent être dérégulés sous l'effet de la surnutrition. Cette plasticité pourrait devenir une cible thérapeutique non seulement pour soigner l'obésité mais également la dénutrition.

Mots Clefs

Cellule entéroendocrine, entérocyte, syndrome du grêle court Chirurgie bariatrique,

Nature and function of intestinal cell plasticity

Abstract

The plasticity of a material corresponds to its property to change its shape under the effect of an action and keep it after this action. By analogy, neuronal plasticity describes how neurons extend, retract or are reorganized according to their synaptic activity or the other neurons and how synaptic receptors and secreted neuropeptides can be modified. Similarly, intestinal plasticity can be

defined as the ability of the intestine to modify its size or thickness and intestinal cells to modulate their absorption and secretion functions in response to nutrient or metabolic signals.

These physiological mechanisms allow a fine and rapid adaptation of the gut to promote absorption of ingested food, but they can be deregulated in response to overnutrition. This plasticity could become a therapeutic target not only for obesity but also to treat undernutrition.

Keywords

Enteroendocrine cell, enterocyte, short bowel syndrome, bariatric surgery

1. Introduction

Le tractus gastro-intestinal est avant tout l'organe permettant la digestion des aliments et l'absorption des nutriments. Il est recouvert d'un épithélium assurant une fonction de barrière protégeant le milieu intérieur des micro-organismes tout en contrôlant l'absorption des nutriments, de l'eau, des électrolytes et des vitamines. L'intestin est aussi le plus grand organe endocrine de notre organisme par la quantité et la diversité des hormones ou des peptides qu'il peut sécréter [1]. Les hormones produites agissent directement sur le tractus gastro-intestinal lui-même et sur le système nerveux entérique ou, après passage dans la lymphe et le sang, sur d'autres organes. Elles participent au contrôle de la vidange gastrique et la motricité intestinale, de l'absorption des nutriments et la prise alimentaire ou encore de la sécrétion d'insuline et la régulation de la glycémie.

L'intégrité et l'homéostasie de l'épithélium intestinal repose sur la coordination précise dans le temps et l'espace de processus de prolifération, de migration, de différenciation et de mort cellulaire [2]. Le renouvellement de cet épithélium est constant et extrêmement rapide puisque la majorité des cellules intestinales est renouvelée en deux à trois jours chez le rongeur et cinq à sept jours chez l'homme. Il permet également une adaptation rapide de l'intestin à son environnement. L'intestin est en effet capable moduler son homéostasie et ses capacités d'absorption ou de sécrétion selon la nature et la quantité des nutriments disponibles mais aussi selon l'état physiologique ou pathologique du sujet. L'adaptation peut passer par une modification du nombre, de la nature ou des fonctions absorbative et/ou sécrétrice des cellules intestinales. C'est ainsi que nous allons définir le concept de plasticité intestinale.

De nombreuses revues ont déjà rapporté les mécanismes généraux de différenciation des cellules épithéliales le long du tractus gastro-intestinal [3]. Nous nous concentrerons sur les mécanismes de l'adaptation intestinale en lien avec l'alimentation et l'état nutritionnel, puis à ceux en réponse à deux types de remodelage chirurgical du tube digestif : la résection intestinale étendue conduisant au syndrome de grêle court et la restructuration du tractus gastro-intestinal dans le traitement chirurgical de l'obésité pathologique.

L'adaptation intestinale peut être divisée en deux catégories : a) une adaptation non spécifique correspondant à une augmentation (ou une réduction) de la surface d'échange et de la masse intestinale qui permet ainsi de moduler l'absorption de tous les nutriments ; b) une adaptation plus spécifique impliquant une fonction particulière, assurée par un sous-type

cellulaire, ou même par un type de transporteur ou récepteur, et dont le nombre, la localisation ou même les capacités cinétiques sont modulés par l'environnement nutritionnel ou métabolique.

2. Adaptation non spécifique de l'intestin : hyperplasie

Une façon simple et efficace d'augmenter les capacités d'absorption ou de sécrétion de l'intestin est d'accroître le nombre de cellules le constituant et donc sa longueur et/ou son épaisseur (pour revue récente voir [4]). L'exclusion des nutriments de la lumière de l'intestin, comme dans les cas d'une nutrition parentérale exclusive, induit une atrophie de l'épithélium intestinal. Dans un modèle de rat sous nutrition parentérale totale, l'hypoplasie est visible dès 3 jours [5]. A cette hypoplasie est associée une réduction des capacités d'absorption du galactose [5]. La présence de glutamate dans l'eau de boisson de souris sous nutrition parentérale totale semble préserver l'épithélium [6] suggérant que des signaux luminaux contribuent au maintien de l'équilibre prolifération / différenciation / apoptose. Une étude chez les souris *ob/ob* (ne synthétisant pas de leptine) montre que leur obésité est associée à une augmentation des capacités d'absorption des sucres et des acides aminés uniquement par l'augmentation de la masse intestinale [7]. La restriction alimentaire chez les souris *db/db* (obèses par défaut de synthèse du récepteur de la leptine) suggère que la suralimentation, et non l'état métabolique, est responsable de l'augmentation de la surface intestinale et de l'absorption des sucres [8]. De même, les sujets obèses hyperglycémiques présentent une masse entérocytaire augmentée [9] due à une hyperplasie liée plutôt à l'obésité qu'au diabète qui peut lui être associé [10] sans que l'on puisse toutefois distinguer l'effet nutritionnel (suralimentation, régime particulier) de l'effet métabolique (insulino-résistance et leptino-résistance). Ces exemples illustrent bien l'adaptabilité de l'intestin et de son homéostasie mais pas la plasticité des cellules intestinales.

3. Plasticité des cellules absorbatives

Les cellules absorbatives ou entérocytes représentent près de 90% des cellules épithéliales de l'intestin grêle. Elles assurent l'absorption des macro- et micro-nutriments. Ces cellules polarisées présentent des microvillosités au pôle apical dans lesquelles sont insérés les enzymes de la digestion finale des aliments (protéases et sucrases) et les transporteurs des nutriments, des vitamines, des électrolytes et de l'eau. L'équipement absorbatif des cellules intestinales est

modulable au cours d'un simple repas selon la nature des aliments ingérés mais aussi à plus long terme au cours d'un régime alimentaire.

3-1 Absorption des sucres

L'exemple le plus flagrant de plasticité des entérocytes est probablement l'absorption des sucres au cours d'un repas [11]. L'absorption des monosaccharides alimentaires se fait au pôle apical des entérocytes par le co-transporteur sodium-glucose SGLT1 pour le glucose et le galactose et le transporteur GLUT5 pour le fructose. Ils sortent des entérocytes vers le sang par le transporteur GLUT2. Cependant, lorsque la concentration de sucres dans la lumière intestinale dépasse les capacités de transport de SGLT1 (glucose) ou de GLUT5 (fructose), le transporteur GLUT2 est rapidement recruté au pôle apical depuis des vésicules de stockage intracellulaires [12]. Sur le moyen terme les régimes sucrés modulent également le niveau d'expression des transporteurs et des sucrases de la bordure en brosse (saccharase isomaltase, lactase ...)[13]. La régulation de GLUT5 par le fructose est caractéristique. Au cours du développement post-natal, le raton passe d'une alimentation pauvre en sucres et riche en gras (lait maternel) à une alimentation riche en sucres et pauvre en gras (croquettes). L'expression de GLUT5 suit cette évolution augmentant au fur et à mesure de l'enrichissement en fructose de l'alimentation. De plus, chez le raton nouveau-né, le niveau d'expression de GLUT5 normalement très faible est induit directement par un apport précoce de fructose en complément du lait maternel [14].

En plus de l'effet des régimes, la capacité de transport des sucres par l'intestin est également modulée par l'état métabolique. Ainsi, au cours d'un repas l'insuline peut moduler la localisation de GLUT2 [12] et son expression est augmentée chez des rats diabétiques insulino-péniques[15]. En cas d'insulino-résistance, chez la souris ou chez l'homme obèse, GLUT2 reste en permanence localisé en apical pouvant contribuer aux épisodes d'hyperglycémie postprandiale [16,17]. Cette insulino-résistance peut être induite par un régime gras ou riche en fructose suggérant cette fois un rôle prépondérant de l'état métabolique. La leptine peut également moduler le transport intestinal des sucres. Elle diminue l'expression apicale de SGLT1 [18,19] réduisant le transport actif de glucose. En revanche, la leptine augmente l'activité de GLUT5 [20] et des souris invalidées spécifiquement dans l'intestin pour le récepteur de la leptine présente une diminution du transport du fructose [21]. Enfin des hormones sécrétées par les cellules entéroendocrines, le glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) et le glucagon-like peptide 2 (GLP2) modulent également l'activité apicale de SGLT1 dans l'intestin grêle [22,23].

3-2 Absorption des protéines

L'absorption des protéines se fait après leur hydrolyse en di- et tri-peptides majoritairement et en acides aminés. La plupart des peptides sont transportés par le transporteur électrogénique proton-dépendant Pept1 [24] alors que les acides aminés sont transportés par un très grand nombre de systèmes différents [25]. La composition en protéines et/ou acides aminés des régimes peut moduler l'activité de Pept1 (pour revue voir [24]). Ainsi chez le rat, un régime contenant plus de 20% de caséine induit une augmentation de l'expression et de la localisation apicale de Pept1 [26]. Paradoxalement, pendant un jeûne court, l'expression de Pept1 augmente également [27] laissant supposer que l'intestin pourrait s'équiper pour se « préparer » à la future arrivée de nutriments. La leptine modifie l'absorption des protéines en régulant l'expression et la localisation apicale de Pept1 [28] et des souris invalidées pour la leptine [29] ou pour son récepteur dans l'intestin [21] présentent une diminution de l'activité de Pept1. En accord avec ces observations, chez des souris rendues obèses par un régime induisant une leptino-résistance et une diminution de l'expression des récepteurs intestinaux à la leptine, l'expression de Pept1 (ARNm et protéine) est diminuée [30]. Enfin dans la lignée cellulaire humaine de type entérocytaire Caco2, l'insuline régule la localisation de Pept1 sans moduler son expression [31].

3-3 Absorption des lipides

Contrairement aux autres nutriments, les lipides sont peu hydrosolubles et potentiellement toxiques aussi, après hydrolyse par les lipases gastriques et pancréatiques, ils sont associés aux sécrétions biliaires (cholestérol, acides biliaires et phospholipides) pour former des micelles dans la lumière intestinale. L'absorption des lipides par les entérocytes est donc complexe et de nombreuses protéines sont impliquées dans les différentes étapes de captage des micelles, trafic intracellulaire des acides gras, synthèse et sécrétion de chylomicrons qui sont sécrétés dans la lymphe [32]. L'expression et l'activité de ces protéines sont régulées par le contenu luminal, ainsi les capacités intestinales d'absorption des lipides s'adaptent au contenu lipidique de l'alimentation comme cela a été illustré chez des souris soumises à un régime gras [33]. Dans la lignée Caco-2, la composition des micelles lumineuses joue sur l'expression des gènes [34] suggérant que ces micelles sont détectées directement par des récepteurs à la surface des entérocytes tels que CD36 et SRB1 [35]. L'insuline module l'expression et/ou l'activité de la MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, protéine clé de l'assemblage des chylomicrons)

qui joue un rôle crucial dans le processus d'absorption de lipides alimentaires et leur transfert dans l'organisme [36]. La nature des acides gras ingérés peut avoir une influence sur la régulation métabolique de ces différentes étapes en induisant une insulino-résistance intestinale [36]. Les capacités d'absorption des lipides par l'épithélium intestinal sont également modulées, avec des effets inverses, par le GLP2 et le GLP1 dont les sécrétions sont particulièrement stimulées par les régimes gras [37]. Ainsi, le GLP1 diminue la production de l'APOB-48, une apolipoprotéine des chylomicrons, alors que le GLP2 la stimule et ainsi stimule l'absorption des lipides, notamment via l'augmentation de l'expression du récepteur CD36 [37].

4. Plasticité des cellules entéroendocrines

Les cellules entéroendocrines représentent moins de 1% des cellules épithéliales, elles sont disséminées tout au long du tractus gastro-intestinal et se distinguent par leur localisation le long du tube et par la nature des hormones ou des peptides qu'elles secrètent. Elles sont caractérisées par une morphologie particulière en forme de poire, ouverte vers le milieu intérieur. Au pôle apical elles présentent des microvillosités où sont localisés des récepteurs capables de détecter le contenu luminal de l'intestin et d'induire une réponse adaptée par la production et la sécrétion d'une ou plusieurs hormones au pôle basolatéral[38]. Plus de 20 peptides sont sécrétés le long de l'intestin grêle parmi lesquels le GIP sécrété par les cellules K, la cholecystokinine (CCK) sécrétée par les cellules I, le GLP1, le GLP2 et le peptide YY (PYY) sécrétés par les cellules L. Les cellules K sont localisées essentiellement dans le duodénum, les cellules I dans le duodénum et le jéjunum et les cellules L dans le jéjunum, l'iléon et le côlon ; cependant, des subtilités de répartition apparaissent selon les espèces [39]. De plus, la vision selon laquelle les cellules entéroendocrines se distingueraient de par leur localisation et le panel d'hormones sécrétés a été remise en cause par le développement de souris transgéniques exprimant des protéines fluorescentes sous le contrôle du promoteur d'hormones comme le proglucagon, le GIP ou la CCK. Les analyses transcriptomiques de ces cellules suggèrent qu'un seul et même type cellulaire est en fait susceptible de s'adapter à l'environnement en modulant son panel d'hormones produites [40]. La nature des hormones exprimées et sécrétées dépendrait de la localisation proximale/distale dans le tractus, de stimuli luminaux comme les nutriments, le microbiote et les sécrétions bilio-pancréatiques mais aussi de stimuli issus de l'état métabolique du sujet.

Plusieurs études ont permis de caractériser la densité des cellules endocrines dans le tractus gastro-intestinal en réponse à des régimes obésogènes. Un régime gras pauvre en sucres est associé à une augmentation de la densité des cellules exprimant le GLP1 dans le jéjunum et le côlon de patients obèses [41,42] et de rongeurs [41,43]. Cette augmentation semble indépendante de l'état métabolique puisque chez les souris obèses ob/ob et soumises à un régime normal, le nombre de cellules GLP1 n'est pas modifié [41]. La densité des cellules exprimant le GIP augmenterait chez des souris ob/ob sous régime gras ou sucré [44] cependant ce résultat n'a pas été reproduit dans un modèle de souris transgéniques permettant de « purifier » les cellules GIP+ [45] et, au contraire, après 2 semaines de régime gras le nombre de cellules exprimant le GIP diminue [42]. Indépendamment de l'état d'obésité ou du régime, le nombre de cellules entéroendocrines est aussi modifié au cours du diabète [46].

Un changement du nombre ou de la densité d'un type de cellules entéroendocrines n'est pas forcément associé à une modification des concentrations plasmatiques des hormones produites. Ainsi, sous un régime sucré, les souris ob/ob présentent une augmentation du nombre de cellules jéjunales exprimant le GIP sans augmentation du niveau de GIP plasmatique, alors que sous régime gras les mêmes souris présentent une augmentation du nombre de cellules GIP et du niveau de GIP plasmatique [44]. Plus récemment, une étude a identifié deux types de souris répondeuses à un régime gras [47]: celles maintenant une glycémie normale et celles développant une hyperglycémie et une résistance à l'insuline avec la même prise de poids. Les premières présentent une densité de cellules L comparable à des souris sous régime contrôle mais une augmentation de la sécrétion de GLP1 au cours d'un test de tolérance au glucose. Au contraire, les secondes présentent une augmentation du nombre de cellules L productrices de GLP1 mais sécrètent moins de GLP1 au cours du test de tolérance au glucose. Il est donc possible qu'un défaut de fonctionnement des cellules soit associé à une augmentation de leur nombre [41,47]. Ces différences posent la question des signaux influençant la fonction des cellules entéroendocrines et leur plasticité, au-delà du régime alimentaire et des nutriments comme le glucose ou les acides gras qui sont connus pour stimuler la production des hormones [38]. Des microbiotes spécifiques pourraient être associés à ces différences d'adaptation fonctionnelle des cellules GLP1. En effet, des probiotiques induisent des modifications de la composition du microbiote chez des souris obèses et une augmentation de la densité des cellules de type L ainsi que de l'expression du proglucagon dans ces cellules [48]. La fermentation de ce type de probiotique par le microbiote produit des acides gras chaîne courte qui dans des modèles

de différenciation in vitro de cellules souches intestinales, augmentent la différenciation en cellules de type L [49].

Pour résumer, les changements d'environnement nutritionnel et métabolique modifient le nombre, l'activité et la sensibilité des cellules épithéliales intestinales (entérocytes et cellules endocrines) illustrant la plasticité de ces cellules. Dans la suite de cette revue nous détaillerons comment les chirurgies gastro-intestinales stimulent également la plasticité des cellules intestinales.

5. Réponse de l'intestin grêle à la chirurgie

Le tractus gastro-intestinal peut être profondément remodelé par des interventions chirurgicales comme les résections intestinales étendues conduisant au syndrome de grêle court ou lors du traitement chirurgical de l'obésité massive. Alors que l'adaptation intestinale a été étudiée depuis très longtemps après résection, l'étude de l'adaptation intestinale et de sa contribution aux effets bénéfiques des chirurgies bariatriques est beaucoup plus récente.

5.1 Les résections étendues de l'intestin grêle

Le syndrome du grêle court (SGC) est une maladie rare dont la prévalence est de 7 à 10 patients par an par million d'habitants. Il résulte d'une résection étendue de l'intestin grêle qui présente des conséquences variables selon l'étendue et le site de résection. Du fait de la diminution de la surface d'absorption, de l'accélération du temps de transit, mais aussi de la modification de l'environnement luminal (hypersécrétion acide, modifications des acides biliaires), elle entraîne une malabsorption pouvant donner lieu à une insuffisance intestinale dont le traitement de référence en Europe est la nutrition parentérale.

Il est connu depuis longtemps que chez le rat une résection étendue entraîne une hypertrophie de l'intestin restant [50]. Cette hypertrophie résulte d'une hyperplasie avec une augmentation de la prolifération des cellules des cryptes induisant une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes dans des modèles animaux [51,52] comme chez l'homme [53,54]. Cette adaptation morphologique est fortement favorisée par l'existence d'une nutrition orale ou entérale qu'elle soit associée ou non à une nutrition parentérale [51,52,55,56]. L'adaptation peut être observée tout le long de l'intestin (jéjunum, iléon, côlon) mais semble dépendre de la longueur d'intestin réséqué [53,56] et du type d'anastomose [56]. Ainsi chez le rat, dans le cas d'une résection avec anastomose jejuno-iléale on observe peu ou pas

d'adaptation morphologique colique contrairement à ce qui est observé chez les rats avec anastomose jéjuno-colique [56]. Le type et la nature des nutriments qui passent dans les différents segments intestinaux varient selon le type d'anastomose entraînant très probablement une adaptation localisée spécifique. Néanmoins, certains auteurs rapportent une adaptation du côlon chez des rats avec une résection iléocœcale placés sous nutrition parentérale exclusive [57,58], suggérant une adaptation indépendante de la présence luminale des nutriments. En fait, même en absence de nutriments, des sécrétions bilio-pancréatiques sont présentes dans la lumière du tube, et le côlon pourrait donc se retrouver exposé à un contenu luminal de type « jéjunal » ou « iléal » non habituel [58]. Il est également reconnu que cette adaptation est permise par des facteurs circulants comme le GLP2 (dont la sécrétion peut être stimulée par les nutriments ou le contenu luminal), et les expériences de parabiose entre animaux réséqués et non réséqués en sont un exemple frappant (pour revue [59]).

Peu d'études ont recherché si la proportion des différents types de cellules épithéliales était modifiée après une résection de l'intestin. Chez la souris, une résection avec anastomose jéjuno-iléale induit une hyperplasie dans l'iléon [60]. Néanmoins, elle est associée à une augmentation de la proportion des cellules sécrétrices par rapport aux cellules absorbatives. Cette augmentation de la densité des cellules sécrétrices n'a pas été retrouvée pour les cellules endocrines dans le côlon d'un modèle murin [56].

En plus de ces modifications morphologiques, des adaptations fonctionnelles sont observées dans la pathologie du syndrome de grêle court. Chez les animaux, des augmentations des transporteurs et échangeurs impliqués dans l'absorption des nutriments mais aussi des électrolytes et de l'eau ont été rapportés. Par exemple, une augmentation du captage des sucres a pu être observée [61], mais reste controversée [62]. Elle serait en fait liée à l'augmentation de la surface d'échange plus qu'à une augmentation nette de l'activité ou du niveau d'expression de transporteurs des sucres [61]. Certains auteurs ont néanmoins rapporté une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour SGLT-1 dans le jéjunum et l'iléon de rats réséqués en anastomose jéjuno-iléale [63] et l'addition de HGF (Hepatocytégrowth factor) par infusion stimulerait l'expression de SGLT1 et GLUT5 [64]. Une augmentation de l'expression de Pept1, a été mise en évidence dans la muqueuse colique, mais pas dans le jéjunum, de patients en anastomose jéjuno-colique depuis moins de 2 ans [65]. Cependant, une autre étude menée chez des patients plus de 9 ans après la résection n'a pas permis de retrouver cette augmentation [54] suggérant que l'élévation de Pept1 dans le côlon pourrait être un événement

précoce. Enfin une augmentation des échangeurs Na^+/H^+ NHE2 et NHE3 [66] ainsi que des aquaporines [67] ont été rapportés dans les muqueuses iléales ou coliques de modèle murins de grêle court.

Une adaptation fonctionnelle s'observe également au niveau des productions et sécrétions d'entérohormones, qui sont probablement des facteurs relais de cette adaptation. Ainsi de nombreux auteurs rapportent une augmentation de la sécrétion de GLP2, mais aussi de GLP1 ou de PYY, dans le syndrome de grêle court chez l'homme [56,68] ou dans les modèles murins [55,56,69]. Cette augmentation des peptides circulants résulte en partie de l'élévation du nombre total de cellules entéroendocrines (du fait de l'hyperplasie) mais aussi d'une augmentation de leur capacité de production d'hormones [55,56]. Cette plasticité fonctionnelle est dépendante de l'étendue de la résection [69] et du type d'anastomose réalisée [56].

Chez l'homme, l'adaptation intestinale en réponse à une résection étendue du grêle peut s'accompagner d'une réduction des selles et d'une hyperphagie compensatrice. Cette adaptation contribue à améliorer à la fois la structure et la fonction de l'intestin résiduel et à rétablir la digestion et la capacité d'absorption de l'intestin. Les cliniciens cherchent à la favoriser puisqu'elle peut permettre de sevrer partiellement ou complètement de la nutrition parentérale.

5.2 Les chirurgies bariatriques

En 2013, 42 815 interventions de chirurgie bariatrique ont été pratiquées en France (données de la CNAM), ce chiffre a triplé depuis 2006. Parmi ces interventions, on distingue la gastrectomie en manchon (sleeve), le bypass Roux-en-Y (RYGB) et une version simplifiée du Roux-en-Y, le bypass en oméga (OGB). La gastrectomie consiste en la résection des trois quarts de l'estomac, retirant le fundus et une partie du corps gastrique, elle ne touche donc pas directement l'intestin grêle mais modifie le contenu luminal des nutriments entre autre par l'accélération de la vidange gastrique et la diminution de l'activité sécrétoire de l'estomac. Les deux bypass en revanche modifient profondément le tractus gastro-intestinal. En plus de la création d'une petite poche gastrique, le duodénum et une grande partie du jéjunum sont détournés du circuit des aliments qui sont directement déversés dès la sortie de l'estomac dans une partie distale du jéjunum. Ainsi, ces chirurgies sont considérées comme malabsorptives et nous allons préciser comment la plasticité intestinale contribue à compenser ou pas cette malabsorption.

Très rapidement après la chirurgie, la sécrétion des entérohormones est modifiée. L'augmentation de la sécrétion de GLP1 est l'effet qui a suscité le plus d'intérêt puisque suspecté d'être à l'origine des améliorations métaboliques induite après les chirurgies bariatriques et ceci indépendamment de la perte de poids [70].

Dans les modèles de rats, une hyperplasie du jéjunum maintenu dans le circuit alimentaire est rapidement observé après RYGB [71–76] ou OGB [77] mais pas après la sleeve [76,78]. Cette hyperplasie peut augmenter les capacités d'absorption de l'intestin de façon non spécifique ; en accord avec cette hypothèse peu ou pas de malabsorption a été rapportée après RYGB. En revanche, l'OGB semble induire une malabsorption protéique puisqu'une augmentation des pertes fécales d'azote est observée dans un modèle de rat après chirurgie et ce malgré une augmentation importante de l'expression du transporteur Pept1 et des différents transporteurs d'acides aminés [77]. Le montage de type OGB pourrait induire un défaut de pH dans l'ensemble de l'anse alimentaire affectant l'activité des enzymes gastriques et pancréatiques.

Une adaptation non attendue après RYGB, chez le rat comme chez l'homme, est l'apparition au pôle basolatéral des entérocytes du transporteur du glucose GLUT1 [74,76]. Ce transporteur est caractéristique des cellules intestinales fœtales et des cellules cancéreuses. Il est à l'origine d'un changement du métabolisme du glucose dans les cellules conduisant à une surconsommation de ce sucre [74]. Cette consommation pourrait contribuer à la diminution de la glycémie observée après chirurgie bariatrique.

La modulation de l'expression des transporteurs des sucres SGLT1, GLUT2 et GLUT5 après RYGB est controversée [72,74,76,79,80]. Les différences observées dans les différents modèles pourraient être dues aux différents temps d'analyse après la chirurgie puisqu'une augmentation de l'expression de ces transporteurs est observée aux temps longs mais pas aux temps courts après la chirurgie dans le même modèle murin [76]. Une compensation à long terme de la malabsorption induite par le montage pourrait être une explication à ces variations.

De plus l'expression d'un transporteur n'est pas toujours le reflet du transport trans-épithélial des sucres. Dans un modèle de rat RYGB et malgré l'hyperplasie intestinale et l'augmentation de l'activité de SGLT1, le passage du glucose de la lumière intestinale vers le sang n'est pas augmenté car la majorité du glucose est retenue et consommée dans le tissu intestinal lui-même. En accord avec ces résultats, il a également été montré dans un modèle porcin une faible entrée des sucres par l'anse alimentaire après RYGB, les auteurs expliquent ce phénomène

par l'absence de sels biliaires et donc d'activité de SGLT1 [81]. En revanche, dans ce modèle, le devenir du sucre qui n'est pas passé dans le sang n'a pas été évalué et il n'est pas possible de distinguer s'il est excrété dans les fèces ou consommé par l'anse alimentaire. Chez l'homme, des analyses de PET-CT suggèrent que le glucose sanguin s'accumule également dans le segment intestinal remodelé [76].

Après la sleeve, il n'y a pas d'hyperplasie du jéjunum, ni d'expression de GLUT1, ni d'augmentation de la consommation de glucose par le tissu intestinal [76,78]. En revanche le transport transépithélial du glucose de la lumière intestinale vers le sang mesuré *ex vivo* dans le jéjunum de rats opérés est diminué, alors que l'expression des ARNm codant les transporteurs des sucres n'est pas modifiée. Les modifications moléculaires à l'origine de cette réduction restent à être caractérisées, les localisations apicales de SGLT1 et GLUT2 en particulier.

Après RYGB, une augmentation du nombre total de cellules exprimant le GIP ou GLP1 a souvent été rapportée ; cette augmentation serait avant tout une conséquence de l'hyperplasie de l'anse alimentaire puisque la densité des cellules n'est pas augmentée [73,76,82,83]. L'analyse des cellules entéroendocrines après OGB est en cours, nous supposons que l'hyperplasie sera également à l'origine d'une augmentation du nombre de cellules sécrétant GLP1 et GIP contribuant à l'augmentation de leur sécrétion.

La distribution des cellules entéroendocrines après sleeve a été peu étudiée et les résultats sont controversés puisqu'une augmentation de la densité des cellules exprimant le GLP1 ou le GIP a été rapportée dans un modèle murin [76] mais pas dans un autre [78].

Pour résumer, la plasticité des cellules absorbatives et endocrines est probablement un facteur essentiel de l'efficacité des chirurgies bariatriques. En particulier, la cinétique des modifications rapportée dans les modèles murins permet de comprendre la rapidité des effets observés chez les sujets opérés.

6. Conclusion

L'alimentation et l'état métabolique jouent sur la plasticité des cellules intestinales absorbatives ou endocrines. Les mécanismes à l'origine de cette plasticité sont encore peu connus, mais les applications thérapeutiques potentielles sont immenses. Dans le futur, on pourrait imaginer stimuler l'adaptation intestinale pour rapidement sevrer les patients de la nutrition

parentérale dans le cas d'insuffisance intestinale et réciproquement on pourrait imaginer moduler la plasticité des cellules intestinales sans avoir recours à la chirurgie bariatrique pour améliorer les conditions des patients obèses diabétiques. Mais avant d'envisager des applications chez l'homme, il nous faudra, à l'aide de modèles animaux et des modèles de différenciation in vitro de cellules souches intestinales, préciser les signaux et les voies de signalisation impliqués dans ces plasticités.

Remerciements

Nous remercions les membres de notre équipe, l'Inserm, et les Universités Paris 7 Diderot et Paris 6 Pierre et Marie Curie.

Déclaration d'intérêts

Une partie de nos recherches est financée par une bourse Lactalis donnée sous l'égide de la SFNEP (MLG) et un prix de recherche de la Société Francophone du Diabète (MLG).

Références

- [1] Reinehr T, Roth CL. The gut sensor as regulator of body weight. *Endocrine* 2014;49:35–50. doi:10.1007/s12020-014-0518-1.
- [2] Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:19–33. doi:10.1038/nrm3721.
- [3] Sinagoga KL, Wells JM. Generating human intestinal tissues from pluripotent stem cells to study development and disease. *EMBO J* 2015;34:1149–63. doi:10.15252/embj.201490686.
- [4] Dailey MJ. Nutrient-induced intestinal adaptation and its effect in obesity. *Physiol Behav* 2014;0:74–8. doi:10.1016/j.physbeh.2014.03.026.
- [5] Hughes CA, Dowling RH. Speed of Onset of Adaptive Mucosal Hypoplasia and Hypofunction in the Intestine of Parenterally Fed Rats. *Clin Sci* 1980;59:317–27. doi:10.1042/cs0590317.
- [6] Xiao W, Feng Y, Holst JJ, Hartmann B, Yang H, Teitelbaum DH. Glutamate prevents intestinal atrophy via luminal nutrient sensing in a mouse model of total parenteral nutrition. *FASEB J* 2014;28:2073–87. doi:10.1096/fj.13-238311.
- [7] Ferraris RP, Vinnakota RR. Intestinal nutrient transport in genetically obese mice. *Am J Clin Nutr* 1995;62:540–6.
- [8] Mao J, Hu X, Xiao Y, Yang C, Ding Y, Hou N, et al. Overnutrition Stimulates Intestinal Epithelium Proliferation Through β -Catenin Signaling in Obese Mice. *Diabetes* 2013;62:3736–46. doi:10.2337/db13-0035.
- [9] Verdam FJ, Greve JWM, Roosta S, van Eijk H, Bouvy N, Buurman WA, et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E379–383. doi:10.1210/jc.2010-1333.
- [10] Monteiro-Sepulveda M, Touch S, Mendes-Sá C, André S, Poitou C, Allatif O, et al. Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling. *Cell Metab* 2015;22:113–24. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.020.
- [11] Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr* 2008;28:35–54. doi:10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518.

- [12] Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, et al. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol* 2003;552:823–32. doi:10.1113/jphysiol.2003.049247.
- [13] Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. Carbohydrate intake. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012;108:113–27. doi:10.1016/B978-0-12-398397-8.00005-8.
- [14] Shu R, David ES, Ferraris RP. Dietary fructose enhances intestinal fructose transport and GLUT5 expression in weaning rats. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 1997;272:G446–53.
- [15] Burant CF, Flink S, DePaoli AM, Chen J, Lee WS, Hediger MA, et al. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 1994;93:578–85. doi:10.1172/JCI117010.
- [16] Tobin V, Le Gall M, Fioramonti X, Stolarczyk E, Blazquez AG, Klein C, et al. Insulin internalizes GLUT2 in the enterocytes of healthy but not insulin-resistant mice. *Diabetes* 2008;57:555–62. doi:10.2337/db07-0928.
- [17] Ait-Omar A, Monteiro-Sepulveda M, Poitou C, Le Gall M, Cotillard A, Gilet J, et al. GLUT2 accumulation in enterocyte apical and intracellular membranes: a study in morbidly obese human subjects and ob/ob and high fat-fed mice. *Diabetes* 2011;60:2598–607. doi:10.2337/db10-1740.
- [18] Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, Devaud H, Buyse M, Bado A. Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1. *Diabetes* 2005;54:348–54.
- [19] El-Zein O, Usta J, Kreydiyyeh SI. The Appearance of a Leptin Effect on Glucose Absorption in Caco2 Cells Depends on Their Differentiation Level. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2015;37:491–500. doi:10.1159/000430371.
- [20] Sakar Y, Nazaret C, Lettéron P, Ait Omar A, Avenati M, Viollet B, et al. Positive regulatory control loop between gut leptin and intestinal GLUT2/GLUT5 transporters links to hepatic metabolic functions in rodents. *PLoS One* 2009;4:e7935. doi:10.1371/journal.pone.0007935.
- [21] Tavernier A, Cavin J-B, Gall ML, Ducroc R, Denis RGP, Cluzeaud F, et al. Intestinal deletion of leptin signaling alters activity of nutrient transporters and delayed the onset of obesity in mice. *FASEB J* 2014;28:4100–10. doi:10.1096/fj.14-255158.
- [22] Singh SK, Bartoo AC, Krishnan S, Boylan MO, Schwartz JH, Wolfe MM. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Stimulates Transepithelial Glucose Transport. *Obesity* 2008;16:2412–6. doi:10.1038/oby.2008.393.
- [23] Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 1997;273:R1965–71.
- [24] Spanier B. Transcriptional and functional regulation of the intestinal peptide transporter PEPT1. *J Physiol* 2014;592:871–9. doi:10.1113/jphysiol.2013.258889.
- [25] Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008;88:249–86. doi:10.1152/physrev.00018.2006.
- [26] Shiraga T, Miyamoto K, Tanaka H, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, et al. Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H⁺/Peptide transporter PepT1. *Gastroenterology* 1999;116:354–62.
- [27] Thamocharan M, Bawani SZ, Zhou X, Adibi SA. Functional and molecular expression of intestinal oligopeptide transporter (PepT-1) after a brief fast. *Metabolism* 1999;48:681–4.
- [28] Buyse M, Berlioz F, Guilmeau S, Tsocas A, Voisin T, Péranzi G, et al. PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalixin is enhanced by luminal leptin in the small intestine. *J Clin Invest* 2001;108:1483–94. doi:10.1172/JCI13219.
- [29] Hindlet P, Bado A, Farinotti R, Buyse M. Long-term effect of leptin on H⁺-coupled peptide cotransporter 1 activity and expression in vivo: evidence in leptin-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:192–201. doi:10.1124/jpet.107.125799.
- [30] Hindlet P, Bado A, Kamenicky P, Deloménie C, Bourasset F, Nazaret C, et al. Reduced intestinal absorption of dipeptides via PepT1 in mice with diet-induced obesity is associated with leptin receptor down-regulation. *J Biol Chem* 2009;284:6801–8. doi:10.1074/jbc.M805564200.

- [31] Thamocharan M, Bawani SZ, Zhou X, Adibi SA. Hormonal regulation of oligopeptide transporter pept-1 in a human intestinal cell line. *Am J Physiol* 1999;276:C821-826.
- [32] Niot I, Poirier H, Tran TTT, Besnard P. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: Evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res* 2009;48:101–15. doi:10.1016/j.plipres.2009.01.001.
- [33] Petit V, Arnould L, Martin P, Monnot M-C, Pineau T, Besnard P, et al. Chronic high-fat diet affects intestinal fat absorption and postprandial triglyceride levels in the mouse. *J Lipid Res* 2007;48:278–87. doi:10.1194/jlr.M600283-JLR200.
- [34] Béaslas O, Torreilles F, Casellas P, Simon D, Fabre G, Lacasa M, et al. Transcriptome response of enterocytes to dietary lipids: impact on cell architecture, signaling, and metabolism genes. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G942–52. doi:10.1152/ajpgi.90237.2008.
- [35] Lobo MV, Huerta L, Ruiz-Velasco N, Teixeira E, de la Cueva P, Celdrán A, et al. Localization of the lipid receptors CD36 and CLA-1/SR-BI in the human gastrointestinal tract: towards the identification of receptors mediating the intestinal absorption of dietary lipids. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc* 2001;49:1253–60.
- [36] Tran TTT, Postal BG, Demignot S, Ribeiro A, Osinski C, Barros J-PP de, et al. Short Term Palmitate Supply Impairs Intestinal Insulin Signaling via Ceramide Production. *J Biol Chem* 2016;291:16328–38. doi:10.1074/jbc.M115.709626.
- [37] Hein GJ, Baker C, Hsieh J, Farr S, Adeli K. GLP-1 and GLP-2 as Yin and Yang of Intestinal Lipoprotein Production. *Diabetes* 2013;62:373–81. doi:10.2337/db12-0202.
- [38] Psichas A, Reimann F, Gribble FM. Gut chemosensing mechanisms. *J Clin Invest* 2015;125:908–17. doi:10.1172/JCI76309.
- [39] Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Toräng S, Holst JJ. The intestinal distribution pattern of appetite- and glucose regulatory peptides in mice, rats and pigs. *BMC Res Notes* 2016;9:60. doi:10.1186/s13104-016-1872-2.
- [40] Habib AM, Richards P, Cairns LS, Rogers GJ, Bannon CAM, Parker HE, et al. Overlap of Endocrine Hormone Expression in the Mouse Intestine Revealed by Transcriptional Profiling and Flow Cytometry. *Endocrinology* 2012;153:3054–65. doi:10.1210/en.2011-2170.
- [41] Arantias T, Grosfeld A, Poitou C, Omar AA, Le Gall M, Miquel S, et al. Lipid-rich diet enhances L-cell density in obese subjects and in mice through improved L-cell differentiation. *J Nutr Sci* 2015;4. doi:10.1017/jns.2015.11.
- [42] Richards P, Pais R, Habib AM, Brighton CA, Yeo GSH, Reimann F, et al. High fat diet impairs the function of glucagon-like peptide-1 producing L-cells. *Peptides* 2016;77:21–7. doi:10.1016/j.peptides.2015.06.006.
- [43] Gniuli D, Calcagno A, Libera LD, Calvani R, Leccesi L, Caristo ME, et al. High-fat feeding stimulates endocrine, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-expressing cell hyperplasia in the duodenum of Wistar rats. *Diabetologia* 2010;53:2233–40. doi:10.1007/s00125-010-1830-9.
- [44] Bailey CJ, Flatt PR, Kwasowski P, Powell CJ, Marks V. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide and K cell hyperplasia in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice fed high fat and high carbohydrate cafeteria diets. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;112:224–9.
- [45] Suzuki K, Harada N, Yamane S, Nakamura Y, Sasaki K, Nasteska D, et al. Transcriptional Regulatory Factor X6 (Rfx6) Increases Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Expression in Enteroendocrine K-cells and Is Involved in GIP Hypersecretion in High Fat Diet-induced Obesity. *J Biol Chem* 2013;288:1929–38. doi:10.1074/jbc.M112.423137.
- [46] Spångéus A, El-Salhy M. Large Intestinal Endocrine Cells in Non-Obese Diabetic Mice. *J Diabetes Complications* 1998;12:321–7. doi:10.1016/S1056-8727(98)00007-5.
- [47] Dusaulcy R, Handgraaf S, Skarupelova S, Visentin F, Vesin C, Heddad-Masson M, et al. Functional and molecular adaptations of enteroendocrine L-cells in male obese mice are associated with preservation of pancreatic alpha-cells function and prevention of hyperglycemia. *Endocrinology* 2016;en20161433. doi:10.1210/en.2016-1433.

- [48] Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Muccioli GM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011;60:2775–86. doi:10.2337/db11-0227.
- [49] Petersen N, Reimann F, Bartfeld S, Farin HF, Ringnalda FC, Vries RGJ, et al. Generation of L cells in mouse and human small intestine organoids. *Diabetes* 2014;63:410–20. doi:10.2337/db13-0991.
- [50] Booth CC, Evans KT, Menzies T, Street DF. Intestinal hypertrophy following partial resection of the small bowel in the rat. *Br J Surg* 1959;46:403–10.
- [51] Lauronen J, Pakarinen MP, Kuusanmäki P, Savilahti E, Vento P, Paavonen T, et al. Intestinal adaptation after massive proximal small-bowel resection in the pig. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:152–8.
- [52] Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G964-972. doi:10.1152/ajpgi.00509.2003.
- [53] McDuffie LA, Bucher BT, Erwin CR, Wakeman D, White FV, Warner BW. Intestinal adaptation after small bowel resection in human infants. *J Pediatr Surg* 2011;46:1045–51. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.03.027.
- [54] Joly F, Mayeur C, Messing B, Lavergne-Slove A, Cazals-Hatem D, Noordine M-L, et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G116-123. doi:10.1152/ajpgi.90657.2008.
- [55] Dahly EM, Gillingham MB, Guo Z, Murali SG, Nelson DW, Holst JJ, et al. Role of luminal nutrients and endogenous GLP-2 in intestinal adaptation to mid-small bowel resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G670-682. doi:10.1152/ajpgi.00293.2002.
- [56] Gillard L, Billiauws L, Stan-Iuga B, Ribeiro-Parenti L, Jarry A-C, Cavin J-B, et al. Enhanced Ghrelin Levels and Hypothalamic Orexigenic AgRP and NPY Neuropeptide Expression in Models of Jejuno-Colonic Short Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2016;6:28345. doi:10.1038/srep28345.
- [57] Gillingham MB, Kritsch KR, Murali SG, Lund PK, Ney DM. Resection upregulates the IGF-I system of parenterally fed rats with jejunocolic anastomosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1158-1168.
- [58] Koopmann MC, Liu X, Boehler CJ, Murali SG, Holst JJ, Ney DM. Colonic GLP-2 is not sufficient to promote jejunal adaptation in a PN-dependent rat model of human short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:629-638-639. doi:10.1177/0148607109336597.
- [59] O'Brien DP, Nelson LA, Huang FS, Warner BW. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:56–64.
- [60] Helmrath MA, Fong JJ, Dekaney CM, Henning SJ. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following a massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G215-222. doi:10.1152/ajpgi.00188.2006.
- [61] Iqbal CW, Qandeel HG, Zheng Y, Duenes JA, Sarr MG. Mechanisms of ileal adaptation for glucose absorption after proximal-based small bowel resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2008;12:1854-1864-1865. doi:10.1007/s11605-008-0666-9.
- [62] Sigalet DL, Martin GR. Mechanisms underlying intestinal adaptation after massive intestinal resection in the rat. *J Pediatr Surg* 1998;33:889–92.
- [63] Hines OJ, Bilchik AJ, Zinner MJ, Skotzko MJ, Moser AJ, McFadden DW, et al. Adaptation of the Na⁺/glucose cotransporter following intestinal resection. *J Surg Res* 1994;57:22–7. doi:10.1006/jsre.1994.1103.
- [64] Kato Y, Yu D, Schwartz MZ. Hepatocyte growth factor up-regulates SGLT1 and GLUT5 gene expression after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 1998;33:13–5.
- [65] Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, Bazargan N, Umeakunne K, Wallace TM, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;75:922–30.

- [66] Musch MW, Bookstein C, Rocha F, Lucioni A, Ren H, Daniel J, et al. Region-specific adaptation of apical Na/H exchangers after extensive proximal small bowel resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G975-985. doi:10.1152/ajpgi.00528.2001.
- [67] Tsujikawa T, Itoh A, Fukunaga T, Satoh J, Yasuoka T, Fujiyama Y. Alteration of aquaporin mRNA expression after small bowel resection in the rat residual ileum and colon. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:803-8.
- [68] Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut* 2000;47:370-6.
- [69] Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K, et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G431-438. doi:10.1152/ajpgi.00242.2004.
- [70] Salehi M, D'Alessio DA. Effects of glucagon like peptide-1 to mediate glycemic effects of weight loss surgery. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:171-9. doi:10.1007/s11154-014-9291-y.
- [71] Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, Wang M, Cluny NL, Bloom SR, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology* 2010;138:1845-53. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.012.
- [72] Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, Chelikani PK, Zheng H, Berthoud H-R, et al. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions, and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg* 2010;45:987-95. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.036.
- [73] Mumphrey MB, Patterson LM, Zheng H, Berthoud H-R. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e70-9. doi:10.1111/nmo.12034.
- [74] Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science* 2013;341:406-10. doi:10.1126/science.1235103.
- [75] Hansen CF, Bueter M, Theis N, Lutz T, Paulsen S, Dalbøge LS, et al. Hypertrophy Dependent Doubling of L-Cells in Roux-en-Y Gastric Bypass Operated Rats. *PLoS ONE* 2013;8:e65696. doi:10.1371/journal.pone.0065696.
- [76] Cavin J-B, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, et al. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology* 2016;150:454-464.e9. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.009.
- [77] Cavin J-B, Voitellier E, Cluzeaud F, Kapel N, Marmuse J-P, Chevallier J-M, et al. Malabsorption and Intestinal Adaptation After One Anastomosis Gastric Bypass compared to Roux-en-Y Gastric Bypass in Rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016:ajpgi.00197.2016. doi:10.1152/ajpgi.00197.2016.
- [78] Mumphrey MB, Hao Z, Townsend RL, Patterson LM, Berthoud H-R. Sleeve Gastrectomy Does Not Cause Hypertrophy and Reprogramming of Intestinal Glucose Metabolism in Rats. *Obes Surg* 2015:1-6. doi:10.1007/s11695-014-1547-9.
- [79] Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G950-7. doi:10.1152/ajpgi.00253.2009.
- [80] Nguyen NQ, Debreceni TL, Bambrick JE, Chia B, Deane AM, Wittert G, et al. Upregulation of intestinal glucose transporters after Roux-en-Y gastric bypass to prevent carbohydrate malabsorption. *Obesity* 2014:n/a-n/a. doi:10.1002/oby.20829.
- [81] Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell Metab* 2016;23:547-53. doi:10.1016/j.cmet.2016.01.018.

- [82] Nergård BJ, Lindqvist A, Gislason HG, Groop L, Ekelund M, Wierup N, et al. Mucosal glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide cell numbers in the super-obese human foregut after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 2015;11:1237–46. doi:10.1016/j.soard.2015.03.021.
- [83] Rhee NA, Wahlgren CD, Pedersen J, Mortensen B, Langholz E, Wandall EP, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the distribution and hormone expression of small-intestinal enteroendocrine cells in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015:1–5. doi:10.1007/s00125-015-3696-3.