

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 94

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

par

Olivia HAUTIER-SUPLY

Née le 30 Mai 1981 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2011

EFFETS PONDERAUX ET METABOLIQUES DE DEUX TECHNIQUES
DE CHIRURGIE BARIATRIQUE CHEZ LES PATIENTS OBESES DIABETIQUES :
ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

Président du Jury : Monsieur le Professeur Michel KREMPF

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Membres du Jury :

Monsieur le Docteur Eric LETESSIER

Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Abréviations

ALAT : *alanine-aminotransferase*
ASAT : *aspartate-aminotransferase*
CCGJ : Court-circuit gastro-jéjunal
 γ -GT : *gamma-glutamyltransférase*
GIP : *glucose-dependant insulintropic peptide*
GL : Gastrectomie longitudinale
GLP-1 : *Glucagon like peptide 1*
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : *High Density Lipoprotéin*
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HGPIV : Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse
HOMA : *Homéostatic model assessment*
HTA : Hypertension artérielle
IMC : Indice de masse corporelle
IOTF : *International Obésity TaskForce*
IDF : *International Diabetes Foundation*
LDL : *Low Density Lipoprotein*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PYY : Peptide YY
TG : Triglycérides

Table des matières

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	8
A. Introduction	8
B. Définition de l'obésité	9
1. Epidémiologie de l'Obésité	9
2. Le diabète de type 2	10
3. Obésité et comorbidités cardio-vasculaires en France, l'étude ObÉpi	13
4. Prise en charge de l'obésité	15
5. Prise en charge du diabète de type 2 dans le cadre de l'obésité	15
C. Les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS - Janvier 2009 : Prise en charge de l'obésité : Prise en charge chirurgicale chez l'adulte.	16
1. Les indications et contre-indications	16
2. Les différentes techniques chirurgicales	17
a. Les techniques restrictives	17
b. Les techniques restrictives et malabsorptives	18
II. ETUDE	19
A. Objectif de l'étude	19
B. Patients et méthodes	20
1. Patients	20
2. Recueil de données	21
3. Analyses statistiques	22
C. Résultats	23
1. Description de l'échantillon	23
2. Évolution sur 1 an des données cliniques, anthropométriques et des paramètres biologiques pour les 69 actes de chirurgie bariatrique.	26
a. IMC et perte d'excès de poids.	26
b. Diabète	27
c. Dyslipidémie	30
d. Hypertension artérielle	32
e. Transaminases et γ GT	33
3. Effet métabolique comparatif des 2 techniques chirurgicales	34
a. IMC et Diabète	34
b. Dyslipidémie	35
c. Hypertension artérielle	35
d. Transaminases et γ GT	35
III. DISCUSSION	36
A. Contexte de l'étude et connaissances actuelles	36
1. Chirurgie bariatrique et perte de poids	36
2. Chirurgie bariatrique et mortalité	38
3. Chirurgie bariatrique et morbidité chirurgicale	39
4. Chirurgie bariatrique et syndrome métabolique	40
5. Chirurgie bariatrique et métabolisme glucidique.	41
6. Chirurgie bariatrique et hypertension artérielle	45
7. Chirurgie bariatrique et dyslipidémie	47
8. Chirurgie bariatrique et Stéatose hépatique	48

9. Limites de notre étude	48
10. Conclusion	49
B. Mécanismes de l'amélioration du métabolisme glucidique	51
1. La perte de poids	51
2. Amélioration de l'insulinosensibilité et de l'insulinorésistance.....	51
3. Amélioration de l'insulinosécrétion	52
4. Amélioration de l'infiltration macrophagique et du niveau d'inflammation du tissu adipeux	54
5. La flore intestinale	54
6. L'intestin endocrine.....	55
a. Les incrétines	55
i. Rappel de physiologie sur les incrétines	55
ii. Les mécanismes incrétiniques impliqués en post-opératoire.....	56
b. Le peptide YY (PYY).....	57
c. La Ghréline.....	57
7. La leptine	58
IV. Conclusion générale	59
V. BIBLIOGRAPHIE.....	60

Table des figures

Figure 1 : Prévalence de l'obésité à travers le monde.	10
Figure 2 : Mortalité attribuable au diabète rapportée à la mortalité totale, pour les personnes âgées de 20 à 79 ans.....	15
Figure 3 : Prévalences des différentes complications du diabète, issues des études épidémiologiques.	15
Figure 4 : Répartition de la population en fonction de son niveau d'IMC depuis 1997.	16
Figure 5 : Prévalence du diabète traité en fonction de l'IMC.	16
Figure 6 : Prévalence du traitement de l'hypertension artérielle en fonction de l'IMC depuis 2000.....	17
Figure 7 : Prévalence des dyslipidémies traitées déclarées en fonction de l'IMC depuis 2000.	17
Figure 8 : Représentation de l'anneau gastrique ajustable	20
Figure 9: Représentation de la gastrectomie longitudinale ou gastrectomie en manchon... ..	20
Figure 10 : Représentation d'un court-circuit gastro-jéjunal.....	21
Figure 11 : Représentation de la dérivation bilio-pancréatique.	21
Figure 12: Evolution de l'IMC pour les 69 actes chirurgicaux.....	29
Figure 13 : Évolution de l'HbA1c pour les 69 actes chirurgicaux.	31
Figure 14 : Évolution de la glycémie à jeun pour les 69 actes chirurgicaux.....	31
Figure 15 : Évolution du nombre de patients recevant un traitements anti-diabétiques oral pour les 69 actes chirurgicaux.....	31
Figure 16 : Évolution du nombre de patients sous insuline pour les 69 actes chirurgicaux....	31
Figure 17 : Évolution du nombre de traitements anti-diabétiques oraux pour les 69 actes chirurgicaux.	32
Figure 18 : Évolution de la quantité d'insuline en unité/jour, pour les 26 actes chirurgicaux sous insuline.	32
Figure 19 : Évolution comparative selon la technique chirurgicale de l'HbA1c et de la glycémie à jeun pour les 69 actes chirurgicaux.....	32
Figure 20 : Évolution comparative selon la technique chirurgicale concernant du nombre de patients sous insuline ou antidiabétiques oraux pour les 69 actes chirurgicaux.	32
Figure 21 : Évolution du nombre de patients recevant un traitement hypolipémiant pour les 69 actes chirurgicaux.....	34
Figure 22 : Évolution comparative entre les différentes techniques chirurgicales concernant le nombre de patients ayant un traitement hypolipémiant pour les 69 actes chirurgicaux.	34
Figure 23 : Évolution du nombre de traitements hypolipémiants pour les 69 actes chirurgicaux.....	34
Figure 24 : Évolution de taux de HDL-cholestérol plasmatique pour les 69 actes chirurgicaux	34
Figure 25 : Évolution de du taux de LDL-cholestérol plasmatique pour les 69 actes chirurgicaux.	34
Figure 26 : Évolution de taux de triglycérides plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux. .	34
Figure 27 : Évolution du nombre de patients recevant un traitements anti-hypertenseur pour les 69 actes chirurgicaux	35

Figure 28 : Évolution comparative entre les différentes techniques chirurgicales, concernant le nombre de traitements anti-hypertenseurs pour les 69 actes chirurgicaux..	35
Figure 29 : Évolution du nombre de traitements anti-hypertenseurs pour les 69 actes chirurgicaux.	35
Figure 30 : Évolution du taux des ALAT plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux..	36
Figure 31 : Évolution de taux des ASAT plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux.	36
Figure 32 : Évolution du taux de γ -GT plasmatique pour les 69 actes chirurgicaux.	36
Figure 33: Résultats des différentes chirurgies sur la perte de poids.....	37

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques pré-opératoires des 60 patients (69 actes chirurgicaux)	24
Tableau 2 : Caractéristiques biologiques pré-opératoires des 60 patients (69 actes chirurgicaux).....	25
Tableau 3 : Evolution de l'IMC et de la baisse d'excès de poids pour chaque chirurgie, durant le suivi.....	26
Tableau 4 : Caractéristiques pré-opératoires pour les 21 patients appariés.....	34
Tableau 5: Comparatif des différentes études portant sur l'évolution du diabète de type 2 au décours d'une chirurgie bariatrique.	46

A. Introduction

La prise en charge de l'obésité est une préoccupation médicale qui ne cesse de prendre de l'importance par ses conséquences en terme de santé publique, et ses répercussions telles que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et l'ensemble des maladies cardio-vasculaires. De ce fait, la chirurgie bariatrique est devenue une option thérapeutique d'intérêt dans la gestion de ces comorbidités notamment en cas d'obésité sévère. Par voie de conséquence, ce type de chirurgie est de plus en plus pratiqué en Europe et aux Etats Unis. Dans ce contexte, les autorités de santé françaises et internationales ont établi des recommandations afin de figer un cadre précis où figurent les indications de chirurgie bariatrique. Celles-ci prennent en compte les critères d'indice de masse corporelle (IMC) et la présence de comorbidités, telles que l'HTA, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, les complications cardio-vasculaires. Parallèlement, de nombreuses études cliniques, renforcées par l'expérience des cliniciens, ont démontré les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique à la fois sur la mortalité mais aussi sur les comorbidités associées.

Le diabète est une complication majeure de l'obésité par les conséquences cardio-vasculaires propres qu'il engendre. L'arsenal thérapeutique médicamenteux du diabète n'a cessé de se développer et plus particulièrement ces dernières années, avec une efficacité prouvée. Pour autant, la chirurgie bariatrique semble également montrer des résultats intéressants. En effet, au delà de la perte de poids obtenue en post-opératoire, l'analyse de la littérature montre qu'au décours d'une chirurgie bariatrique (quelle que soit la technique) il y ait une amélioration générale du métabolisme glucidique, voire, une rémission complète du diabète. Cet effet bénéfique est probablement multi-factoriel impliquant la restriction calorique, la perte de poids, la sensibilité à l'insuline, la sécrétion d'insuline, l'optimisation de la masse β -cellulaire.

Nous avons donc étudié l'évolution du diabète, de la dyslipidémie et de l'HTA dans une série retrospective de patients obèses diabétiques opérés d'une chirurgie bariatrique (gastrectomie longitudinale ou court circuit gastro-jéjunal) au CHU de Nantes. Nous avons également effectué une comparaison de ces 2 techniques chirurgicales, en terme d'efficacité sur l'amélioration du diabète. Nous avons enfin commenté ces résultats, en regard de

l'analyse de la littérature, puis repris les bases physiologiques permettant d'expliquer cet effet bénéfique sur le plan métabolique.

B. Définition de l'obésité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité et la surcharge pondérale sont définies comme une accumulation excessive de masse grasse, pouvant entraîner des complications sur la santé.

L'indice de masse corporelle (IMC) utilisé pour préciser ces 2 notions, est le rapport du poids (en kilogrammes) sur le carré de la taille (en mètres) :

$$\text{IMC} = \text{poids} / \text{taille}^2$$

La surcharge pondérale est définie par un IMC supérieur à 25 kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m². L'obésité est de grade 1 lorsque l'IMC se situe entre 30 et 34.9 kg/m² et de grade 2, lorsque l'IMC se situe entre 35 et 39.9 kg/m². Lorsque l'IMC est supérieur à 40 kg/m² l'obésité est qualifiée de morbide ou de grade 3.

1. Epidémiologie de l'Obésité

L'épidémie d'obésité est maintenant reconnue comme l'un des plus importants problèmes mondiaux de santé publique.

La nouvelle analyse de l'*International Obesity Task Force* (IOTF) et de l'*International Association for the Study of Obesity* (IASO) estime, en 2010, qu'il existe 1 milliard d'adultes en surcharge pondérale et 475 millions de personnes obèses avec une importante disparité à travers le monde (Figure 1). En Europe, la prévalence de l'obésité et de la surcharge pondérale réunies est estimée à 60%.

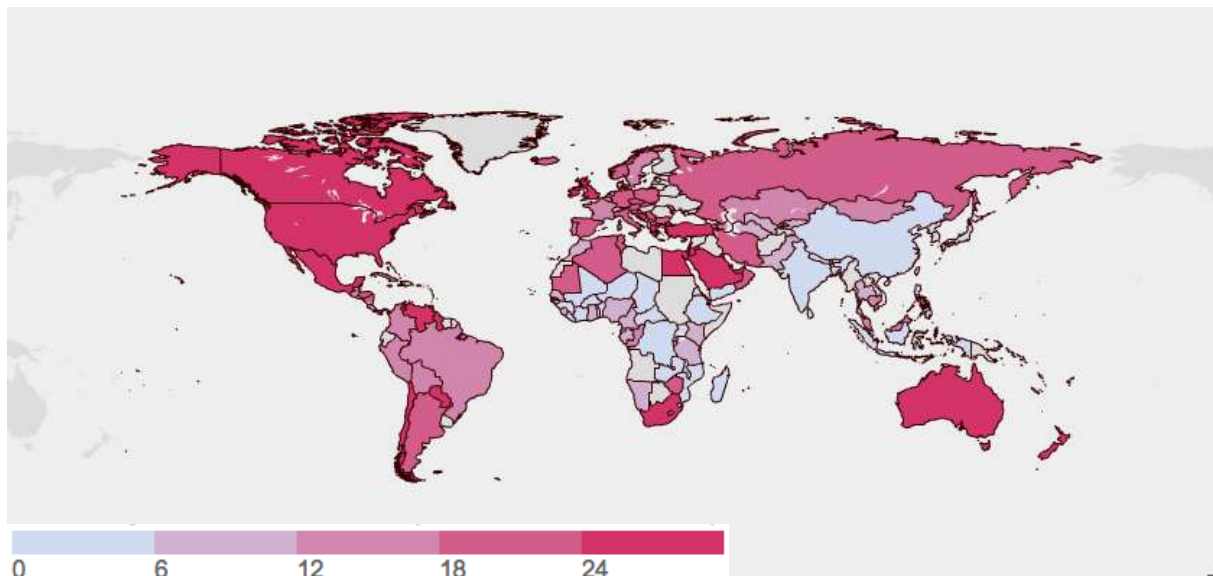


Figure 1 : Prévalence de l'obésité à travers le monde. Pourcentage de prévalence de l'obésité. Données de l'International Diabetes Foundation, 2010

L'obésité est une cause majeure de morbidité et de mortalité précoce (OMS, 2004). Elle augmente le risque de maladies chroniques. L'obésité est responsable pour une part de 60% de l'incidence du diabète, de 20% pour l'hypertension artérielle et des maladies coronariennes et de 10 à 30% des cancers. Les autres complications fréquentes sont l'apnée du sommeil, la dyslipidémie, la stéatose hépatique, les pathologies biliaires, et les complications rhumatologiques telles que l'arthrose précoce.

En 2004, l'OMS a publié un rapport concernant les différents facteurs de mortalité à travers le monde. L'augmentation de l'IMC est responsable de 2,8 millions de décès par an, dépassant le niveau de mortalité imputable au tabagisme.

2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un trouble du métabolisme du glucose, dont le résultat est une augmentation de la glycémie plasmatique.

Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmol/L). Enfin, une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose définissent également un diabète (critères proposés par l'OMS). Par ailleurs, l'intolérance au glucose se définit par

une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/L et une glycémie à 2 heures après une HGPO 75g entre 1,40 g/L (7,8 mmol/L) et 2 g/L (11,1 g/L).

Le trouble du métabolisme glucidique et la surcharge en masse grasse entre dans la définition du syndrome métabolique, dont la définition, selon l'IDF (International Diabetes Foundation) regroupe les critères suivants:

- Un tour de taille > 88 cm pour une femme, ou > 102 cm pour un homme,
- Avec au moins 2 critères additionnels parmi :
 - un taux plasmatique de triglycérides > 1,5 g/L ou recevant un traitement spécifique pour cette anomalie,
 - un taux de HDL-cholestérol plasmatique < 0,40 g/L pour un homme, < 0,50 g/L pour une femme, ou recevant un traitement spécifique pour cette anomalie,
 - une pression artérielle systolique > 130 mmHg, ou diastolique > 85 mmHg, ou recevant un traitement spécifique pour cette anomalie,
 - une glycémie à jeun > 1g/L ou un diabète de type 2 diagnostiqué antérieurement.

Cette définition permet d'identifier un risque cardio-vasculaire augmenté, multiplié par trois, chez des patients qui ne sont pas au stade avéré du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle, ou de la dyslipidémie.

Les conséquences du diabète sont caractérisées par des lésions de la micro-circulation (microangiopathies) et des gros vaisseaux (macroangiopathies) secondaires à l'effet délétère de l'hyperglycémie chronique, touchant les différents organes et altérant leur fonctionnement. Le diabète représente alors un risque de survenue d'événements cardio-vasculaires associés aux autres facteurs de risques (tabagisme, dyslipidémie, obésité, hypertension artérielle, sédentarité, sexe masculin, âge).

D'un point de vue épidémiologique, l'IDF estime la prévalence du diabète dans le monde à 6,6% en 2010 soit 285 millions de personnes, et une prévalence additionnelle de 7,9% de personnes intolérantes au glucose soit 344 millions de personnes. Les prévisions à 2030 sont pessimistes et estiment une augmentation de la prévalence du diabète de 1,2%.

La mortalité imputable au diabète est globalement de 6,8% et variable selon la région du monde : elle s'élève à 11% en Europe et à 15% en Amérique du Nord. Le taux de mortalité est donc plus important dans les populations où la prévalence du diabète est la plus importante (Figure 2).



Figure 2 : Mortalité attribuable au diabète rapportée à la mortalité totale, pour les personnes âgées de 20 à 79 ans.

IDF, Diabetes atlas, 4^{ème} édition.

NAC : Amérique du Nord et Caraïbes

SEA : Asie du Sud Est

MENA : Afrique de l'est et du Nord

EUR : Europe

WP : Pacifique Ouest

SACA : Afrique du sud

AFR : Afrique

La prévalence estimée des complications du diabète est importante, en tenant compte de la variabilité des techniques d'évaluation de ces complications d'une région à l'autre du monde (figure 3).

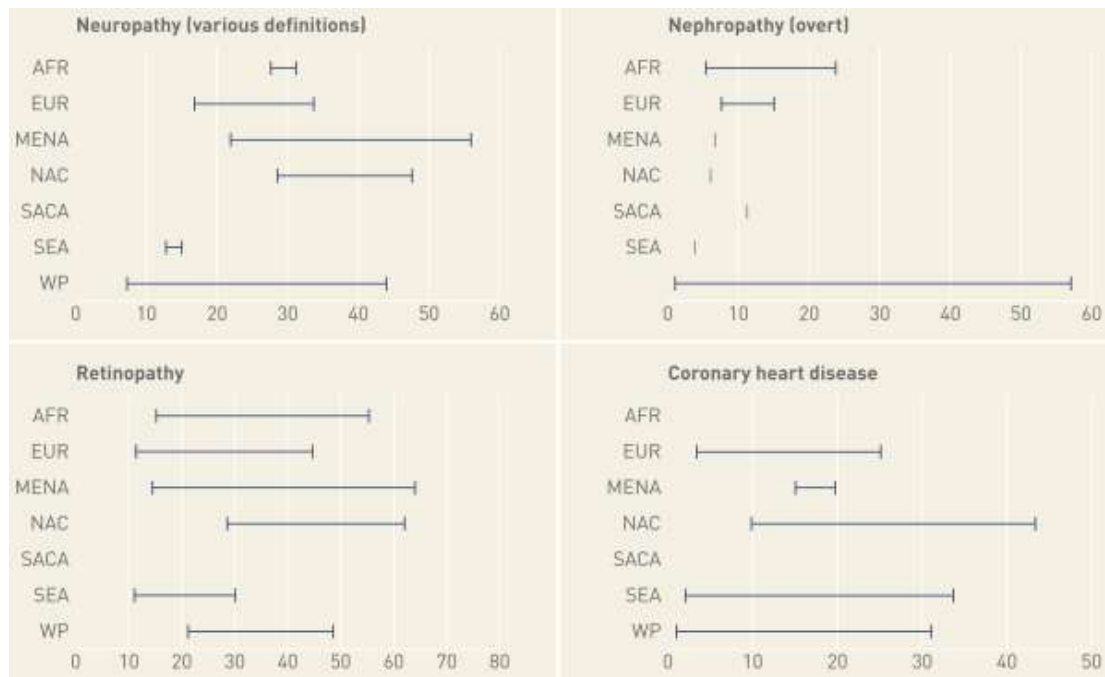


Figure 3 : Prévalences des différentes complications du diabète, issues des études épidémiologiques.

IDF, Diabetes atlas, 3^{ème} édition, 2006.

AFR : Afrique, EUR : Europe, MENA : Middle East North Africa, NAC : North America and Caribbean, SEA : South East Asia, WP : Western Pacific.

3. Obésité et comorbidités cardio-vasculaires en France, l'étude ObÉpi

L'étude ObÉpi est un registre national de recueil de données anthropométriques sur un échantillon représentatif de la population française, et concerne en 2009, plus de 25 000 adultes de plus de 18 ans, qui ont répondu à un questionnaire.

Cette étude épidémiologique a permis d'estimer la prévalence et l'évolution de la surcharge pondérale et de l'obésité en France depuis 1997. En 2009, la prévalence des français obèses est de 14,5% alors qu'elle était de 8,5% en 1997. Parallèlement, la part des français sans surpoids a diminué depuis 2006 passant de 61,7% en 1997 à 53,6% en 2009. La prévalence de l'obésité massive est passée de 0,3% en 1997 à 1,1% en 2009. L'augmentation moyenne relative de l'obésité est de + 5,9% par an entre 1997 et 2009 (Figure 4).

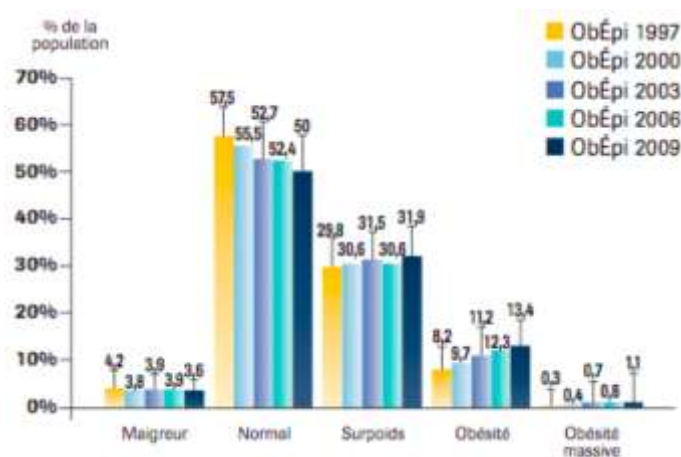


Figure 4 : Répartition de la population en fonction de son niveau d'IMC depuis 1997. ObÉpi 2009.

Concernant le diabète, sa prévalence est de 5,5% (0,6% de diabète de type 1 et 4,8% de diabète de type 2), la prévalence augmente avec l'âge passant de 0,6% entre 18 et 24 ans à 12,8% pour les plus de 65 ans (Figure 5).

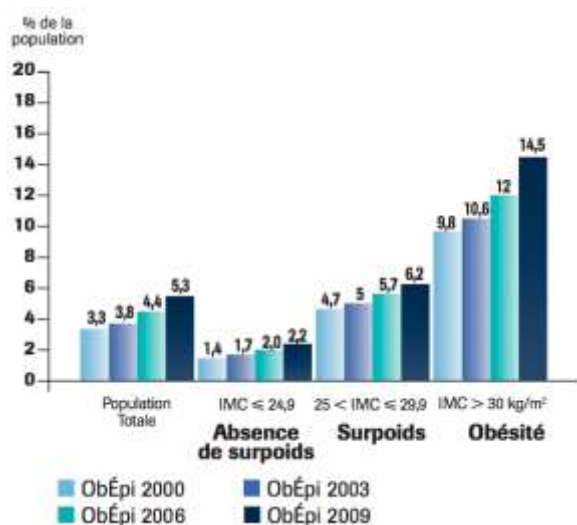


Figure 5 : Prévalence du diabète traité en fonction de l'IMC. ObÉpi, 2009.

Concernant l'hypertension artérielle, la prévalence de l'HTA traitée et déclarée est de 18,4%, soit significativement plus importante qu'en 2006 (16,9%), autant dans les 2 sexes. Selon l'IMC, cette prévalence est de 2,5 fois supérieure en cas de surcharge pondérale et de 4 fois supérieure en cas d'obésité (Figure 6).

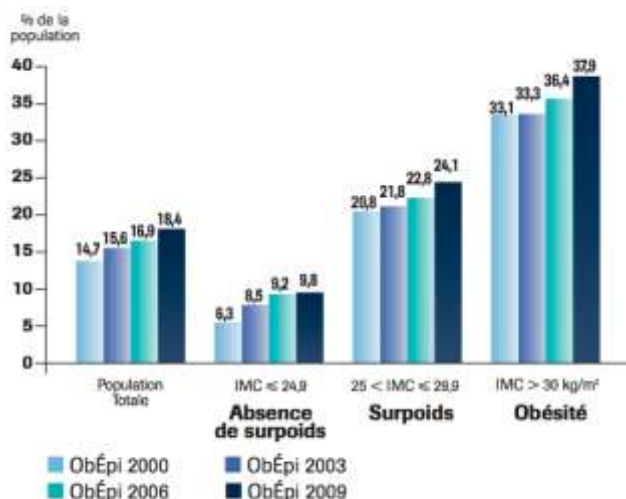
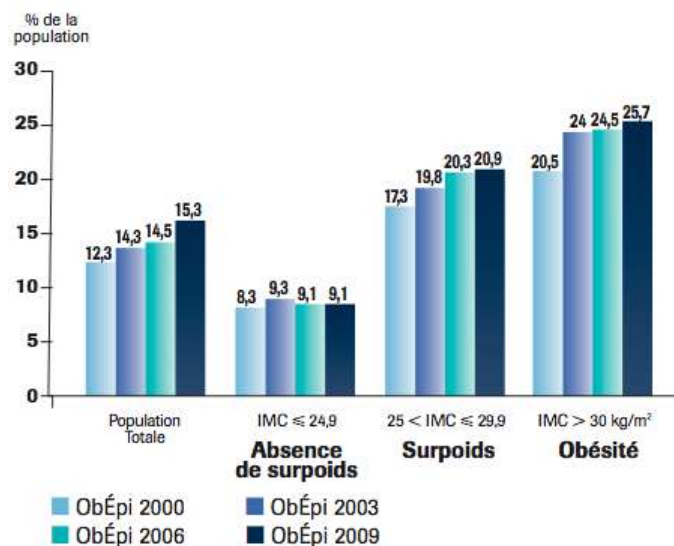


Figure 6 : Prévalence du traitement de l'hypertension artérielle en fonction de l'IMC depuis 2000. ObÉpi, 2009.

Les dyslipidémies traitées sont déclarées par 15,3% de la population, soit également significativement plus importantes qu'en 2006. Elles sont 2 fois plus traitées en cas de surcharge pondérale et 3 fois plus en cas d'obésité (Figure 7).

Figure 7 : Prévalence des dyslipidémies traitées déclarées en fonction de l'IMC depuis 2000. ObÉpi, 2009.



Nous constatons donc que l'excès de masse grasse induit généralement une augmentation des facteurs de risques cardio-vasculaires mais surtout, pour un même niveau d'IMC, la prévalence des facteurs de risques traités augmentent aussi.

Ainsi, l'obésité et le diabète font l'intérêt des campagnes de prévention dirigées par les organismes de santé publique du fait de l'augmentation constante de leur prévalence mais aussi de leurs complications. Freiner cette épidémie demande des moyens thérapeutiques importants, à la fois médicaux et humains, dans une démarche médico-économique.

4. Prise en charge de l'obésité

L'approche thérapeutique de l'obésité est avant tout globale et multi-disciplinaire. Elle s'articule sur plusieurs points intégrés dans le parcours de soins : la prise en charge nutritionnelle, la prise en charge psychologique comportementale et la lutte contre la sédentarité. Des recommandations spécifiques (HAS, « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ») sont également en cours de rédaction. La chirurgie bariatrique est proposée en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psycho-thérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois selon les recommandations spécifiques de l'HAS datant de Janvier 2009.

5. Prise en charge du diabète de type 2 dans le cadre de l'obésité

La prise en charge du diabète de type 2 fait l'objet de recommandations nationales et internationales. En France, ces recommandations ont été éditées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2006, actuellement retirée en attente de nouvelles recommandations.

Cette prise en charge doit être globale et précoce et se compose de thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses. D'une part, la prise en charge non médicamenteuse doit être la première option thérapeutique et consiste en un apprentissage de règles hygiéno-diététiques : amélioration de l'équilibre alimentaire, lutte contre la sédentarité et les autres facteurs de risques cardio-vasculaires modifiables (tabagisme, ...). Cette démarche s'inscrit dans un parcours de soins prolongé en accord avec les habitudes et besoins du patient. D'autre part, la prise en charge médicamenteuse a pour objectif de freiner efficacement l'hyperglycémie chronique. Il existe plusieurs classes thérapeutiques à l'heure actuelle, permettant d'atteindre cet objectif : l'insuline, la metformine, les sulfamides hypoglycémisants, les inhibiteurs de l' α -glucosidase, les incrétines (agonistes du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4). Ces dernières molécules ont obtenues récemment une autorisation de mise sur le marché.

Ces différentes options thérapeutiques sont jugées en terme d'efficacité sur l'équilibre glycémique par le dosage de l'hémoglobine glyquée (le taux de glycation de l'hémoglobine est un reflet de la glycémie moyenne sur une durée de 3 mois, durée de vie des hématies).

C. Les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS - Janvier 2009 : Prise en charge de l'obésité : Prise en charge chirurgicale chez l'adulte.

La chirurgie bariatrique s'est rapidement développée en France au sein de plus de 310 équipes chirurgicales. Elle a fait l'objet de nombreux travaux français et internationaux afin de déterminer des recommandations de bonnes pratiques. L'objectif de ces recommandations vise à améliorer l'efficacité à long terme de la chirurgie, de réduire la survenue des complications et de diminuer la gravité des complications par leur détection et leur prise en charge précoce.

1. Les indications et contre-indications

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaire, chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- Patients avec un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ou bien $> 35 \text{ kg/m}^2$ associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie bariatrique (notamment l'HTA, syndrome d'apnées du sommeil et diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéato-hépatite non alcoolique) ;
- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psycho-thérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois ;
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids ;
- Chez les patients bien informés au préalable, ayant bénéficiés d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires ;
- Chez les patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme ;
- Avec un risque opératoire acceptable.

Les contre-indications de la chirurgie bariatrique sont représentées par (accord professionnel) :

- les troubles cognitifs ou mentaux sévères ;
- les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire ;
- l'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé ;
- la dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites ;
- l'absence de prise en charge médicale préalable identifiée ;
- les pathologies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme ;
- les contre-indications à l'anesthésie générale.

2. Les différentes techniques chirurgicales

a. Les techniques restrictives

Les techniques basées exclusivement sur une restriction gastrique (Figure 8 et 9) permettent de diminuer l'ingestion alimentaire par réduction de la capacité gastrique sans malabsorption : l'anneau gastrique ajustable (*adjustable gastric banding*) et la gastrectomie longitudinale (GL) (*sleeve gastrectomy*).



Figure 8: Représentation de l'anneau gastrique ajustable. The Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography, 2009.



Figure 9 : Représentation de la gastrectomie longitudinale ou gastrectomie en manchon.

b. Les techniques restrictives et malabsorptives

Les techniques chirurgicales mixtes associent à une restriction gastrique le principe d'une malabsorption intestinale par la création d'un court-circuit ou d'une dérivation : le court circuit gastro-jéjunal (CCGJ) (*gastric by pass*) et la dérivation bilio-pancréatique (DBP) (*bilio-pancréatic dérivation*).



Figure 10 : Représentation d'un court-circuit gastro-jéjunal. The Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography, 2009.



Figure 11 : Représentation de la dérivation bilio-pancréatique. The Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography, 2009.

II. ETUDE

A. Objectif de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient :

- 1- d'évaluer l'impact de la chirurgie bariatrique sur la prise en charge thérapeutique du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie, et,
- 2- de comparer l'effet métabolique de chacune des 2 techniques chirurgicales pratiquées: la gastrectomie longitudinale (GL) et le court-circuit gastro-jéjunal (CCGJ).

B. Patients et méthodes

Une étude clinique observationnelle, rétrospective sur une durée de suivi de 1 an a été réalisée, portant sur un échantillon de patients diabétiques opérés d'une chirurgie bariatrique au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

1. Patients

Les patients obèses diabétiques opérés dans le service chirurgie digestive et endocrinienne du CHU de Nantes ont été sélectionnés parmi tous les patients opérés d'une chirurgie bariatrique entre Novembre 2007 et Juin 2010.

Tous ces patients ont été opéré selon les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé, à savoir un IMC supérieur à 40 kg/m², ou supérieur à 35 kg/m² avec existence de comorbidités sévères liées à l'obésité.

Le choix de la chirurgie était décidé par le chirurgien en concertation avec les endocrinologues ou nutritionnistes chargés du suivi de chaque patient : soit une gastrectomie longitudinale, soit un court-circuit gastro-jéjunal ont été pratiqué.

Ces patients pouvaient avoir subi une chirurgie bariatrique en 1 ou 2 temps (2 gastrectomies longitudinales itératives ou une gastrectomie longitudinale précédant un court-circuit gastro-jéjunal) et avoir des antécédents d'échec de gastroplastie antérieure (de type anneau gastrique ajustable ou de type intervention de Mason).

Les patients décédés pendant la période post-opératoires (1 mois) ont été exclus.

Les patients ont été considérés comme diabétique lorsqu'ils étaient traités par un antidiabétique oral et/ou par injections d'insuline. De même, ils étaient considérés comme présentant une dyslipidémie ou de l'HTA lorsqu'ils recevaient un traitement pour chacune de ces comorbidités.

Les patients étaient considérés comme en rémission du diabète lorsqu'ils ne recevaient plus de traitement par antidiabétique oral et/ou par insuline au décours de la chirurgie bariatrique.

2. Recueil de données

A partir de l'identité des patients concernés, les données cliniques générales descriptives suivantes ont été recueillies pour chacun :

- L'âge au moment de la chirurgie,
- Le nombre de chirurgie bariatrique et la technique utilisée,
- La date de diagnostic du diabète, la durée du diabète,
- La date de l'insulinorequérance,
- La présence de complications microangiopathiques ou macroangiopathiques.

L'impact de la chirurgie bariatrique a été mesuré sur des données recueillies en pré-opératoire, à 3 mois, 6 mois et 1 an post-opératoire concernant :

- Le morphotype :
 - o le poids,
 - o l'indice de masse corporelle,
- Le diabète :
 - o les différents traitements du diabète,
 - o L'hémoglobine glyquée (HbA1c),
 - o la glycémie à jeun,
- La dyslipidémie :
 - o Le traitement hypolipémiant,
 - o le bilan lipidique (triglycéridémie, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol),
- L'hypertension artérielle :
 - o Le traitement anti-hypertenseur
- Le bilan hépatique (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

Aucun patient n'a formulé d'opposition au recueil des données en pré-opératoire, à 3 mois, 6 mois et 1 an post-opératoire.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir de l'étude des dossiers cliniques et informatiques (logiciel CLINICOM[®]) des patients, ainsi qu'à partir d'appels téléphoniques auprès de leur médecin traitant respectif, lorsque les informations ne figuraient pas dans les dossiers hospitaliers. Les données biologiques manquantes ont

également été recueillies par appel téléphonique auprès des laboratoires d'analyses de biologie médicale en ambulatoire pour transmission des résultats.

3. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée aux temps pré-opératoire, à 6 mois et 12 mois.

Dans un premier temps, ont été analysés les caractéristiques générales des échantillons.

Une deuxième partie de l'analyse a concerné l'évolution du diabète, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie dans l'année post-opératoire pour tous les patients sans distinction du type de technique chirurgicale. En dernière partie, 21 courts-circuits gastro-jéjunaux et 21 gastrectomies longitudinales ont été appariés selon les critères suivants : la durée d'évolution du diabète, le taux d'hémoglobine glyquée pré-opératoire, l'IMC pré-opératoire, le traitement initial par antidiabétiques oraux ou injection d'insuline, afin de comparer leurs effets métaboliques.

Pour comparer deux moyennes un t test a été effectué, pour deux échantillons appariés un t test apparié. Pour comparer plus de deux moyennes, une analyse de variance à un facteur (ANOVA) a été réalisée, suivi d'un post test de Tukey. Lorsque les conditions de normalité des distributions n'étaient pas réunies, une analyse de variance à un facteur (ANOVA) non paramétrique de Kruskal-wallis, suivi d'un test Dunns, a été réalisés. Pour comparer des pourcentages, un test du Chi-2 a été réalisé. Une différence a été considérée comme significative lorsque le p était inférieur à 0,05. Les variables quantitatives ont été représentées par leurs moyennes associées à leur écart type.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel PRISM 5.

C. Résultats

1. Description de l'échantillon

Sur deux cent soixante dix patients opérés d'une chirurgie bariatrique, 61 étaient diabétiques. Un patient a été exclu de l'analyse car décédé en post-opératoire immédiat. Soixante neuf actes chirurgicaux ont été pratiqués : 48 gastrectomies longitudinales (45 gastrectomies longitudinales uniques, 3 gastrectomies longitudinales réitérées) et 21 courts-circuits gastro-jéjunaux (dont 15 en un temps unique et 6 réalisés à la suite d'une gastrectomie longitudinale première). Les caractéristiques cliniques initiales figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques pré-opératoires des 60 patients (69 actes chirurgicaux)

CCGJ : court-circuit gastro-jéjunal, GL : gastrectomie longitudinale.

Paramètres	Total n=69	GL n=48	CCGJ n=21
Sexe (H/F)	28/41	22/26	6/15
Age (années)	50,2±9,5	51,5±9,6	47,1±9,2
Poids (Kg)	127,39±28,77	130,3±39,6	120,8±26,1
IMC (kg/m ²)	45,37±8,69	46,4±9,26	42,9±6,8
Diabète			
- Durée (années)	8,5±9,6	8,5±9,4	8,5±10,4
- Complications			
% de complications macroangiopathiques (n)	40 (28)	39,6 (19)	38,1 (8)
% de complications microangiopathiques (n)	33 (23)	29,2 (14)	38,1 (8)
- % Diabétiques type 1 (n)	4 (3)	4 (2)	5 (1)
- % d'insulinothérapie (n)	37,6 (26)	37,5 (18)	38,1 (8)
- Dose d'insuline (UI/j)	88,4±61,4	79,8±66,8	83,7±55,1
- % sous ADO (n)	84 (58)	81,2 (39)	90,4 (19)
dont : - % sous Biguanides (n)	93,1 (54)	97,4 (38)	89,4 (17)
- % sous Sulfamides (n)	18,9 (11)	15,4 (6)	15,8 (3)
- % sous Glitazones (n)	10,3 (6)	7,7 (3)	15,8 (3)
- % sous Inhibiteur de DPP4 (n)	3,4 (2)	2,6 (1)	5,3 (1)
- % sous Agonistes du GLP-1 (n)	5,1 (3)	2,6 (1)	10,5 (2)
- n traitements ADO/j	1,12±0,68	1,02±0,64	1,33±0,73
Dyslipidémie			
- % sous hypolipémiants (n)	50,7 (35)	52,1 (25)	42,8 (9)
dont : - % Statine (n)	97,1 (34)	52,1 (25)	42,8 (9)
- % Fibrate (n)	2,8 (1)	2,1 (1)	0
- % Ezetrol (n)	5,7 (2)	4,2 (2)	0
- n traitements hypolipémiants/j pour	0,53±0,56	0,60±0,58	0,38±0,50
Hypertension artérielle			
- % sous traitements anti-hypertenseurs (n)	75,3 (52)	79,1 (38)	71,4 (15)
dont : - % sous IEC (n)	55,7 (29)	47,9 (23)	33,3 (7)
- % sous AA2 (n)	36,5 (19)	31,2 (15)	28,6 (6)
- % sous Beta bloquant (n)	30,7 (16)	41,7 (20)	23,8 (5)
- % sous diurétique thiazidique (n)	38,4 (20)	31,2 (15)	23,8 (5)
- % sous Inhibiteur calcique (n)	30,7 (16)	29,2 (14)	9,5 (2)
- n traitements antihypertenseurs/j	1,80±1,33	2,02±1,38	1,30±1,08

Les caractéristiques biologiques pré-opératoires figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques pré-opératoires des 60 patients (69 actes chirurgicaux). CCGJ : court-circuit gastro-jéjunal, GL : gastrectomie longitudinale.

Paramètres	Toutes chirurgies n=69	GL n=48	CCGJ n=21
HbA1c (%)	7,17±1,59	7,21±1,52	7,06±1,79
Glycémie à jeun (g/L)	1,40±0,63	1,43±0,7	1,31±0,42
LDL-cholestérol (g/L)	1,12±0,36	1,10±0,35	1,17±0,40
HDL-cholestérol (g/L)	0,46±0,11	0,46±0,11	0,45±0,11
Triglycéridémie (g/L)	1,62±1,03	1,64±1,03	1,58±1,05
ALAT (μkat/L)	0,62±0,45	0,57±0,34	0,74±0,61
ASAT (μkat /L)	0,47±0,26	0,45±0,21	0,51±0,34
Gamma-GT (μkat /L)	0,83±0,27	0,82±0,37	0,75±0,47

2. Évolution sur 1 an des données cliniques, anthropométriques et des paramètres biologiques pour les 69 actes de chirurgie bariatrique.

a. IMC et perte d'excès de poids.

L'IMC s'est abaissé significativement de -9,3% à 1 mois, de -14,5% à 3 mois, de -18,4% à 6 mois, de -22,7% à 1 an pour tous les patients opérés (Figure 12). De même, l'excès de poids s'abaisse de -13,6%, -23,2%, -31%, -39,6% respectivement.

En comparant les 2 techniques, concernant l'IMC, a été observé une différence significative à 6 mois seulement (pas de différence à 12 mois). Concernant la perte d'excès de poids, la différence entre les 2 techniques n'est significative qu'à 3 et 6 mois et pas à 12 mois (Tableau 3).

		1 mois		3 mois		6 mois		12 mois	
IMC (% par rapport M0)									
⇒ CCGJ		-9,3%	ns	-16,2%	p=0,053	-21%	p<0,05	-25,5%	p=0,06
⇒ GL		-9,2%		-13,6%		-17,2%		-21,4%	
Excès de poids (% par rapport M0)									
⇒ CCGJ		-15%	p=0,12	-28,4%	p=0,048	-39,3%	p=0,034	-46,9%	p=0,11
⇒ GL		-13%		-20,7%		-27,7%		-36,6%	

Tableau 3 : Evolution de l'IMC et de la baisse d'excès de poids pour chaque chirurgie, durant le suivi

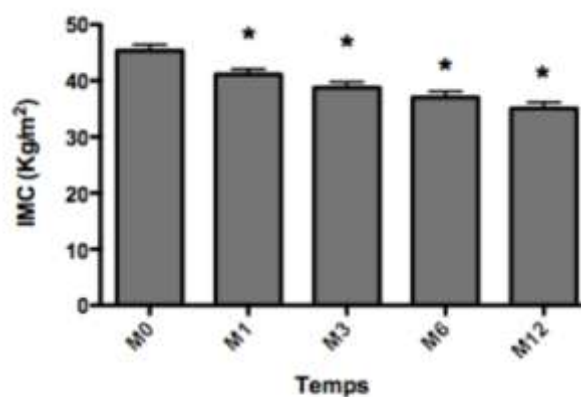


Figure 12 : Évolution de l'indice de masse corporelle pour les 69 actes chirurgicaux.

* p<0,05 par rapport aux données pré-opératoires.

b. Diabète

La rémission du diabète est obtenue dans 1/3 des cas de CCGJ et de GL à 1 an. Il existe une amélioration du diabète en considérant le recours aux thérapeutiques pour 27,5% des patients (20,8% pour la GL et 42,8% pour le CCGJ), une stagnation pour 24,6% (31,3% pour la GL et 9,5% pour le CCGJ) et une aggravation pour 7,2% des patients (8,3% pour la GL et 4,8% pour le CCGJ).

Quelle que soit le type de chirurgie considérée, il existe une baisse significative de l'hémoglobine glyquée à 1 an: de -12,4% à 3 mois, de -11% à 6 mois et de -13,4% à 1 an (Figure 13).

La glycémie à jeun s'abaisse significativement de 23,6% à 1 an ($1,40 \pm 0,63$ vs $1,07 \pm 0,45$, $p < 0,01$) (Figure 14).

Le nombre de patients sous anti-diabétiques oraux s'abaisse significativement de 43,4% à 1 an (82,8 vs 46,9%, $p < 0,01$) (Figure 15) et également le nombre de patients sous insuline de 44% (36,8 vs 20,6%, $p < 0,05$) (Figure 16).

Le nombre de traitement antidiabétique oral quotidien ($1,1 \pm 0,7$ vs $0,6 \pm 0,7$ à 1 an, $p < 0,01$) (Figure 17), la dose journalière d'insuline ($97,5 \pm 63,5$ vs $16,7 \pm 26,6$ U à 1 an, $p < 0,05$) (Figure 18) et le nombre d'injection d'insuline quotidien ($p = 0,02$) s'abaisse significativement à 1 an.

De même, la GL a permis une baisse significative à 1 an de l'hémoglobine glyquée de 12,5% ($7,21 \pm 1,52\%$ vs $6,31 \pm 1,30\%$ à 1 an, $p < 0,01$), et de la glycémie à jeun de 23,6% ($1,43 \pm 0,7$ vs $1,08 \pm 0,46$ g/L, $p < 0,01$) (Figure 19), du nombre de patients sous traitements antidiabétiques oraux à 1 an de 44,4% (80% vs 41,6%, $p < 0,01$), du nombre de traitements antidiabétiques oraux quotidiens à 1 an de 44,4% ($1,02 \pm 0,64$ vs $0,57 \pm 0,72$ à 1 an, $p < 0,05$), une baisse de la dose journalière d'insuline à 1 an de 76,5% ($93 \pm 71,5$ vs $21,8 \pm 29,9$ U/j à 1 an, $p < 0,01$). Il n'y pas de différence significative à 1 an pour le nombre de patients sous insuline (Figure 20) et pour le nombre d'injection quotidienne.

En ce qui concerne le CCGJ, à 1 an, a été mis également en évidence une baisse de l'hémoglobine glyquée de 14,4% ($7,06 \pm 1,79\%$ vs $6,04 \pm 1,78\%$ à 1 an, $p < 0,01$) (Figure 15), une baisse du nombre de patients sous traitements anti-diabétiques oraux de 44,4% (89,4 vs 52,6% à 1 an, $p < 0,05$), une baisse du nombre quotidien de traitements antidiabétiques oraux

de 48,7% ($1,33 \pm 0,73$ à $0,75 \pm 0,75$ à 1 an, $p < 0,05$), une baisse du nombre de patients sous insuline (40 vs 11,7% à 1 an, $p < 0,05$) (Figure 20) et une baisse de la dose journalière d'insuline de 94% ($73,3 \pm 52,4$ à $4,4 \pm 9,8$ U/j à 12 mois, $p < 0,05$).

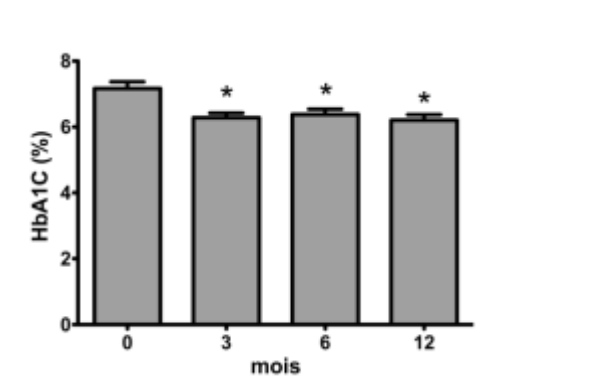


Figure 13 : Évolution de l'HbA1c pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

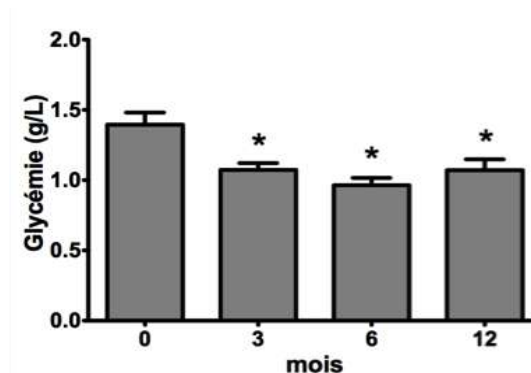


Figure 14 : Évolution de la glycémie à jeun pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

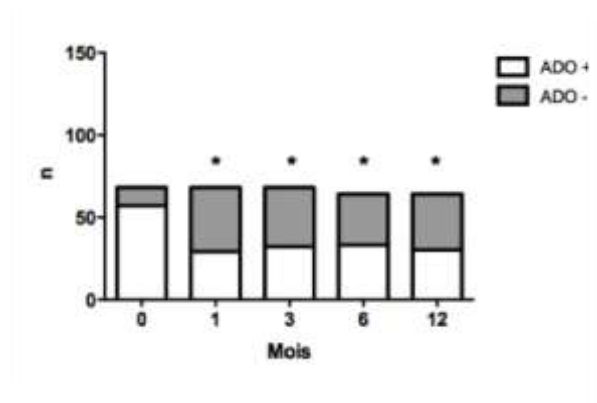


Figure 15 : Évolution du nombre de patients recevant un ou plusieurs traitements anti-diabétiques oraux (ADO +), ou aucun traitement anti-diabétique oral (ADO -) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

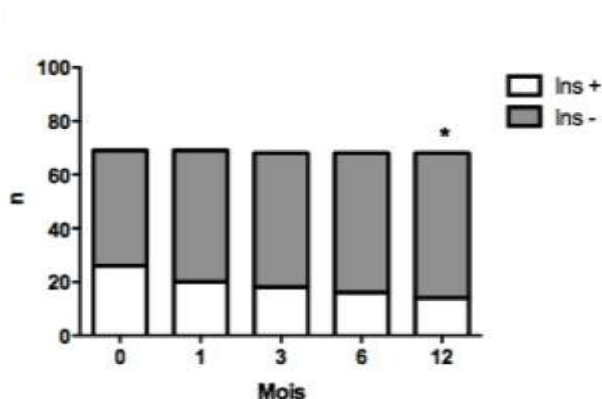


Figure 16 : Évolution du nombre de patients sous insuline (Ins +) ou sans insuline (Ins -), pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

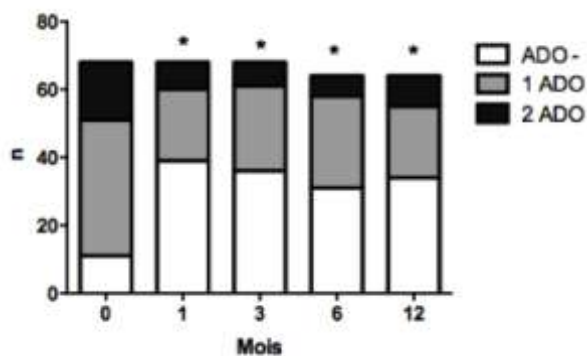


Figure 17 : Évolution du nombre de traitements anti-diabétiques oraux (ADO -, sans ADO, 1 ADO, 2 ADO) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

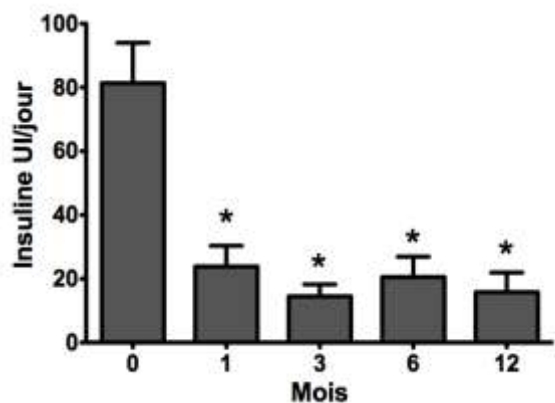


Figure 18 : Évolution de la quantité d'insuline en unité/jour, pour les 26 actes chirurgicaux sous insuline.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

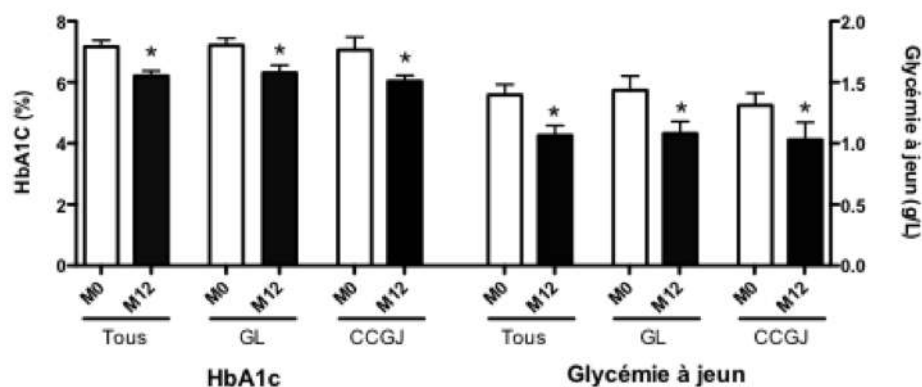


Figure 19 : Évolution comparative selon la technique chirurgicale de l'HbA1c et de la glycémie à jeun pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

GL : gastroplastie longitudinale, CCGJ : Court-circuit gastro-jéjunal

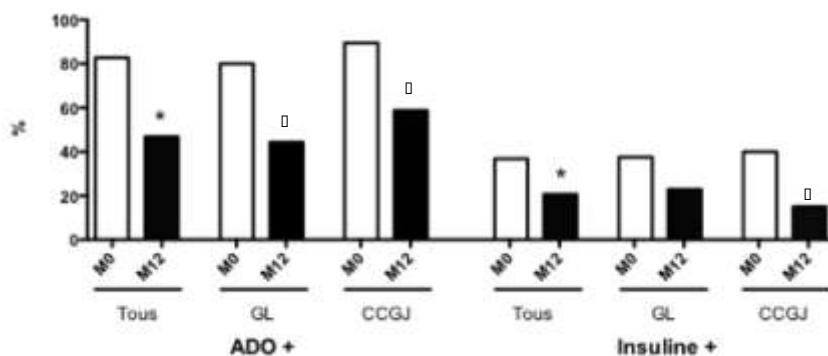


Figure 20 : Évolution comparative selon la technique chirurgicale concernant du nombre de patients sous insuline (Insuline +) ou antidiabétiques oraux (ADO +) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

GL : gastroplastie longitudinale

CCGJ : Court-circuit gastro-jéjunal

c. Dyslipidémie

Pour toute chirurgie confondue, à 1 an, on observe une baisse significative du nombre de patients sous traitements hypolipémiants de 40,6% (54,2 vs 32,2% à 1 an, $p<0,05$) (Figure 21). Cette baisse se confirme pour la GL de 40,5% (64,1 vs 38,1% à 1 an, $p<0,05$), contrairement au CCGJ où la baisse n'est pas significative (36,8 vs 26,3% à 1 an, $p=0,48$) (Figure 22).

En revanche, il n'a pas été mis en évidence, à 1 an, de baisse significative du nombre de traitements hypolipémiants par patient, quelque soit la technique chirurgicale ($p=0,51$).

Concernant le taux de HDL-cholestérol, a été observé une augmentation à 6 mois (+10%) et un an (+28.6%) quelque soit la technique chirurgicale (Figure 24). Cette augmentation est retrouvée dans le groupe GL ($0,46\pm0,11$ vs $0,58\pm0,24$ g/L à un an, $p<0.05$) ainsi que dans le groupe CCGJ ($0,46\pm0,11$ vs $0,60\pm0,12$ g/L à un an, $p<0.05$).

Concernant le LDL-cholestérol, il n'a pas été retrouvé de modification significative entre la période pré-opératoire et à 1 an (Figure 25), quelque soit la technique chirurgicale.

Concernant le taux de triglycérides, il était abaissé à 6 mois (-28,4%) et à 1 an (-28,7%) quelque soit la technique chirurgicale (Figure 26). Cette baisse est significative dans le groupe CCGJ (+35,9%, $1,58\pm1,05$ vs $1,01\pm0,45$ g/L à 1 an, $p<0.05$) et une tendance est observée dans le groupe GL (+24,6%, $1,64\pm1,03$ vs $1,24\pm0,51$ g/L à 1 an, $p=0,054$).

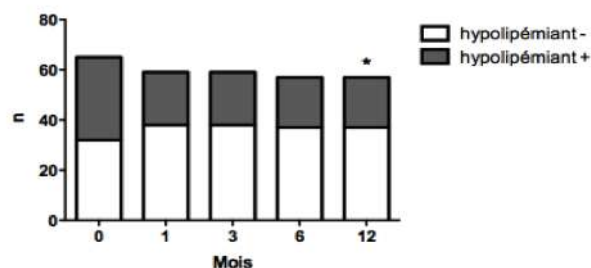


Figure 21 : Évolution du nombre de patients recevant un ou plusieurs traitements hypolipémiants (hypolipémiant +), ou aucun traitement hypolipémiant (hypolipémiant -) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

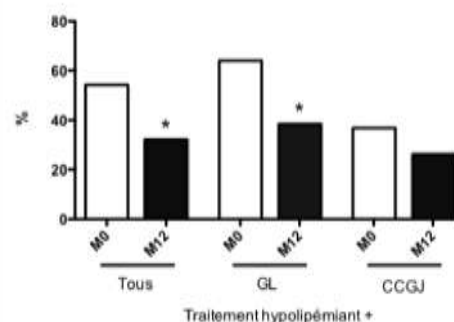


Figure 22 : Évolution comparative entre les différentes techniques chirurgicales concernant le nombre de patients ayant un ou plusieurs traitements hypolipémiants (hypolipémiant +) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

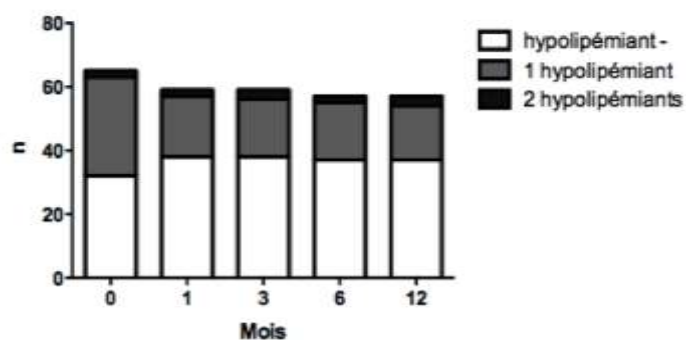


Figure 23 : Évolution du nombre de traitements hypolipémiants (Aucun, 1 ou 2 traitements hypolipémiants) pour les 69 actes chirurgicaux.

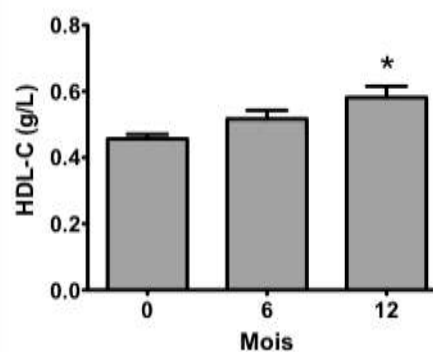


Figure 24 : Évolution de taux de HDL-cholestérol plasmatique (HDL-c) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

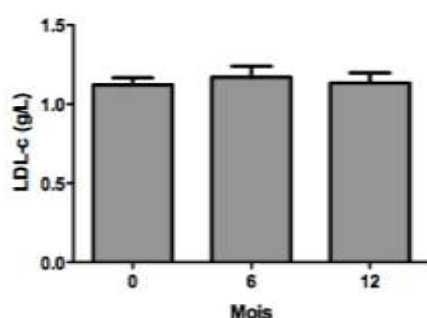


Figure 25 : Évolution de du taux de LDL-cholestérol plasmatique (LDL-c) pour les 69 actes chirurgicaux.

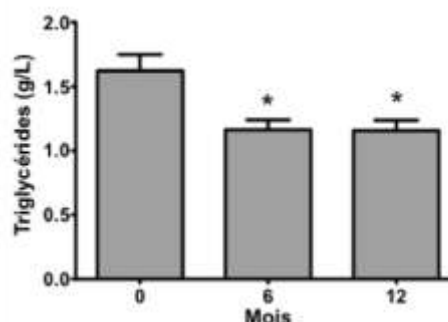


Figure 26 : Évolution de taux de triglycérides plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

d. Hypertension artérielle

Il n'existe pas de différence significative concernant le nombre de patients traités pour une hypertension artérielle entre la période pré-opératoire et 1 an (Figure 27), quelque soit le type de chirurgie (73,2% vs 60,7%, $p=0,15$) (Figure 28).

Par contre, le nombre de traitements anti-hypertenseurs quotidiens est abaissé à 6 mois (-27,3%) et à 1 an (-33,7%, $1,81 \pm 1,33$ à $1,20 \pm 1,24$ à 1 an, $p<0.05$), quelque soit la technique chirurgicale utilisée (Figure 29). Cette baisse est retrouvée dans le groupe GL ($2,02 \pm 1,38$ à $1,33 \pm 1,28$ à 1 an, $p<0.05$) ainsi que dans le groupe CCGJ ($1,30 \pm 1,08$ à $0,88 \pm 1,09$ à 1 an, $p<0.05$).

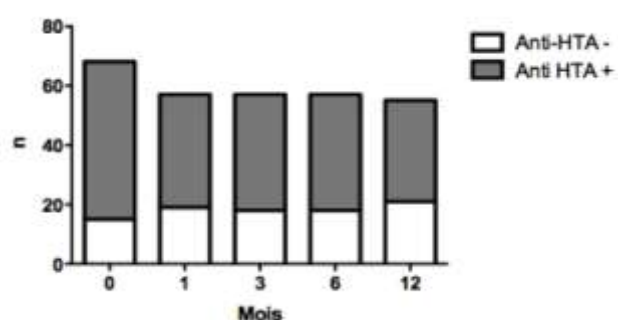


Figure 27 : Évolution du nombre de patients recevant un ou plusieurs traitements anti-hypertenseurs (Anti-HTA +), ou aucun traitement anti-hypertenseur (Anti-HTA -) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p<0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

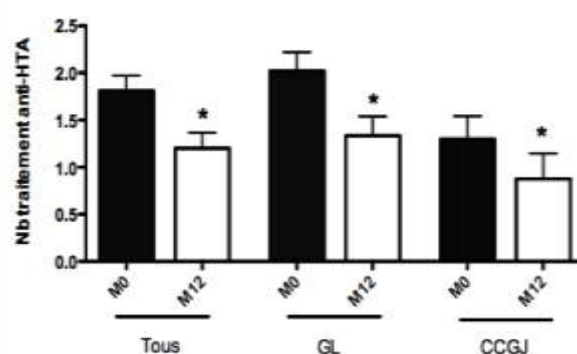


Figure 28 : Évolution comparative entre les différentes techniques chirurgicales, concernant le nombre de traitements anti-hypertenseurs pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p<0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

GL : gastroplastie longitudinale, $n=21$, CCGJ : Court-circuit gastro-jéjunal

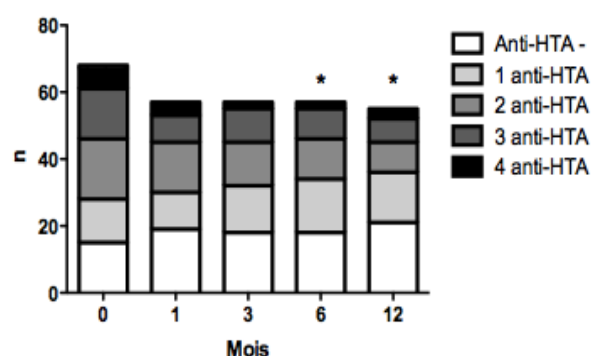


Figure 29 : Évolution du nombre de traitements anti-hypertenseurs (Aucun, 1, 2, 3 ou 4 traitements anti-hypertenseurs) pour les 69 actes chirurgicaux.

* $p<0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

e. Transaminases et γ GT

Concernant le taux d'ALAT (Figure 30), il a été observé une baisse significative à 6 mois et 1 an ($0,63 \pm 0,45$ à $0,37 \pm 0,18$ $\mu\text{kat/L}$, $p < 0,01$ à 1 an), de même pour la GL la baisse est significative à 6 mois et 1 an ($0,47 \pm 0,26$ à $0,36 \pm 0,14$ $\mu\text{kat/L}$ à 1 an, $p < 0,01$). Pour le CCGJ la baisse est significative à 1 an ($0,75 \pm 0,47$ à $0,45 \pm 0,36$ $\mu\text{kat/L}$ à 1 an, $p < 0,01$).

Concernant le taux d'ASAT (Figure 31), il a été observé une baisse significative à 6 mois et 1 an ($0,79 \pm 0,61$ à $0,59 \pm 0,67$ $\mu\text{kat/L}$ à 1 an, $p < 0,05$) pour toutes chirurgies, de même pour la GL, la baisse est significative à 6 mois et 1 an ($0,47 \pm 0,26$ à $0,36 \pm 0,14$ $\mu\text{kat/L}$ à 1 an, $p < 0,01$). Il n'y a une tendance à la baisse des ASAT à 1 an d'un CCGJ (à 1 an, $p = 0,058$).

Concernant le taux de γ -GT (Figure 32), la baisse est significative à 1 an pour toutes chirurgies confondue ($0,79 \pm 0,61$ vs $0,58 \pm 0,57$ $\mu\text{kat/L}$, $p < 0,05$), sans baisse significative pour la GL à 1 an ($p = 0,17$ à 1 an), contrairement au CCGJ, la baisse est significative à 6 mois et 1 an ($0,75 \pm 0,47$ vs $0,45 \pm 0,36$ $\mu\text{kat/L}$, $p < 0,01$).

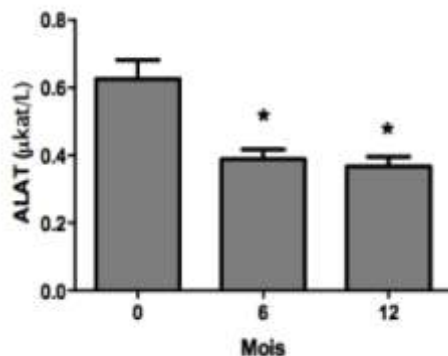


Figure 30 : Évolution du taux des ALAT plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux.
* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

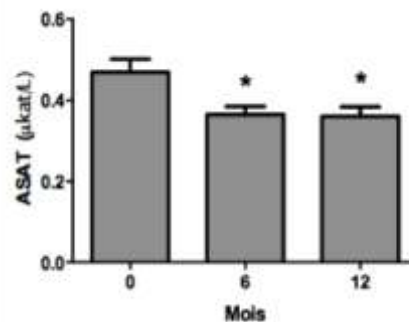


Figure 31 : Évolution de taux des ASAT plasmatiques pour les 69 actes chirurgicaux.
* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

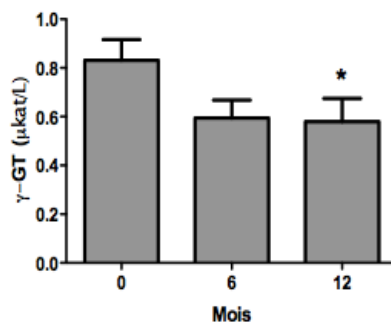


Figure 32 : Évolution du taux de γ -GT plasmatique pour les 69 actes chirurgicaux.
* $p < 0,05$ par rapport aux données pré-opératoires.

3. Effet métabolique comparatif des 2 techniques chirurgicales

Vingt et un GL et vingt et un CCGJ ont été appariés selon les critères suivants : la durée d'évolution du diabète, le taux d'hémoglobine glyquée pré-opératoire, l'IMC pré-opératoire, le traitement initial par antidiabétiques oraux ou injection d'insuline.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les données de base, cliniques et biologiques, entre les 2 techniques chirurgicales au cours de l'appariement, excepté pour la durée du diabète ($p < 0,05$). Ces données figurent dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques pré-opératoires pour les 21 patients appariés. (* t test apparié)

Données	CCGJ n=21	GL n=21	p*
Age (année)	47,2±8,9		ns
Sexe (F/H)	15/6	12/9	ns
Durée diabète (année)	9,3±10,8	7,9±9,7	0,008
IMC (kg/m ²)	42,9±6,8	44,7±6,7	0,09
Nombre de traitements anti-diabétiques oraux ±SD	1,33±0,73	1±0,63	ns
Insulinothérapie	8/21	10/21	ns
Dose d'insuline (U/j)	84,8±57,6	97±72,9	ns
Hypertension artérielle	16/20	14/21	ns
Nombre de traitements anti-hypertenseurs	1,3±1,08	1,7±1,4	ns
HbA1c (%)	7,06±1,79	7,05±1,3	ns
Dyslipidémie (n)	8/21	9/21	ns
LDL-cholestérol (g/L)	1,17±0,4	1,12±0,4	ns
HDL-cholestérol (g/L)	0,45±0,1	0,43±0,1	ns
Triglycérides (g/L)	1,58±1,1	1,1±0,6	ns
ALAT (μkat/L)	0,74±0,61	0,60±0,37	ns
ASAT (μkat/L)	0,51±0,33	0,46±0,21	ns
Gamma-GT (μkat/L)	0,86±0,68	0,82±0,62	ns

a. IMC et Diabète

Aucune différence significative entre le CCGJ et la GL à 1 an n'a été retrouvée concernant l'IMC (42,92±6,80 vs 44,76±6,78 Kg/m²), le pourcentage d'excès de poids (40,38±9,40 vs 43,04±7,76 %), l'hémoglobine glyquée (6,04±0,78 vs 6,19±1,64 %), le nombre de patients sous traitements anti-diabétiques, le nombre de traitements quotidiens d'antidiabétiques

oraux ($0,68 \pm 0,75$ vs $0,48 \pm 0,60$), la dose d'insuline journalière (1 patient sous insuline à 22 U/J vs $30,60 \pm 33,82 \text{ U/j}$).

b. Dyslipidémie

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le CCGJ et la GL à 1 an, concernant le nombre de patients sous traitement hypolipémiant, les taux plasmatiques de LDL-cholestérol ($1,13 \pm 0,5$ vs $1,24 \pm 0,4 \text{ g/L}$ à 1 an), de HDL-cholestérol ($0,60 \pm 0,12$ vs $0,63 \pm 0,30 \text{ g/L}$), et de triglycérides ($1,01 \pm 0,6$ vs $1,1 \pm 0,5 \text{ g/L}$).

c. Hypertension artérielle

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le nombre de patients sous anti-hypertenseurs, le nombre de traitements anti-hypertenseurs journaliers entre les 2 techniques chirurgicales à 1 an (CCGJ: $0,88 \pm 1,09 \text{ g/L}$ vs GL: $1,5 \pm 1,1 \text{ g/}$).

d. Transaminases et γ GT

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le CCGJ et la GL à 1 an post-opératoire, concernant les taux plasmatiques d'ALAT ($0,39 \pm 0,22$ vs $0,32 \pm 0,11 \text{ } \mu\text{kat/L}$), d'ASAT ($0,40 \pm 0,18$ vs $0,33 \pm 0,11 \text{ } \mu\text{kat/L}$) et de γ -GT ($0,45 \pm 0,36$ vs $0,44 \pm 0,27 \text{ } \mu\text{kat/L}$).

III. DISCUSSION

A. Contexte de l'étude et connaissances actuelles

La discussion qui va suivre traite, en regard des résultats de notre étude, de l'état actuel des données et connaissances cliniques, concernant d'une part la morbi-mortalité d'origine cardio-vasculaire et, d'autre part, l'évolution des maladies métaboliques au décours d'une chirurgie bariatrique et en particulier le diabète de type 2. Nous allons évoquer, de la même façon les données concernant l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et la stéatose hépatique.

1. Chirurgie bariatrique et perte de poids

L'importance de la perte de poids dépend de la technique chirurgicale utilisée, et ceci en faveur des techniques à la fois restrictives et malabsorptives. La présence d'un diabète et plus précisément l'ampleur des troubles du métabolisme glucidique en pré-opératoire serait un frein à la perte de poids chez les patients opérés.

La perte de poids est le but initial recherché au décours d'une chirurgie bariatrique. Elle est précoce et se maintient dans le temps, son importance dépend de la technique chirurgicale réalisée. Sjoström *et al.*¹ ont réalisé une étude contrôlée de mortalité dans une population de patients obèses. Ils ont mesuré l'ampleur de la perte de poids, sur un suivi de plus de 10 ans après chirurgie, en fonction des différentes techniques de chirurgie bariatrique (Figure 33). La technique du CCGJ est plus efficace en terme de perte de poids par rapport à la GL ou l'anneau gastrique (respectivement -25%, -16%, -14%), et ceci après une perte de poids maximale en moyenne, à 2 ans, de -32%, -25% et -20% respectivement.

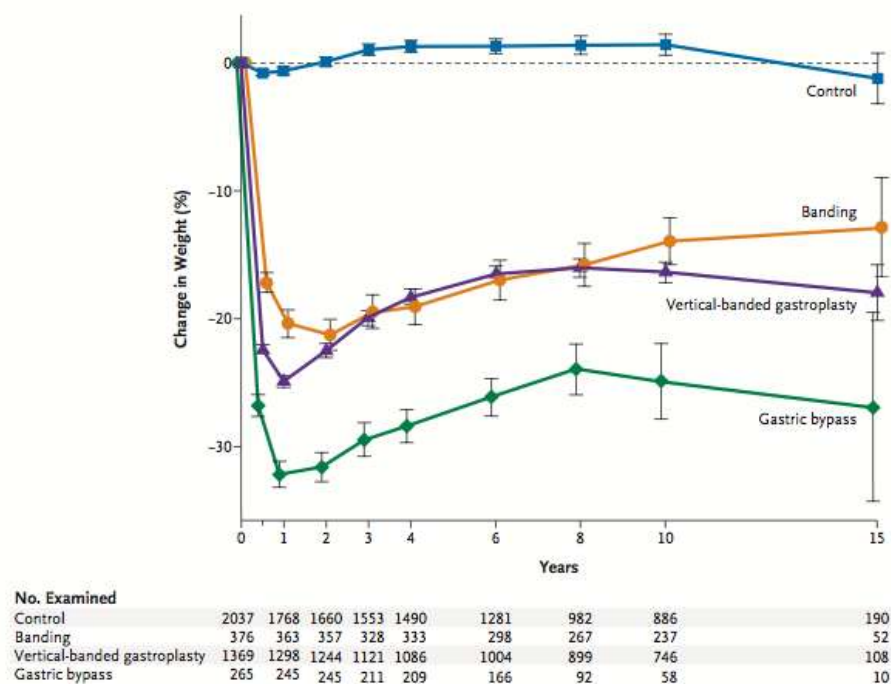


Figure 33: Résultats des différentes chirurgies sur la perte de poids¹.

Notre étude montre une baisse de poids moins importante à 1 an en comparaison à cette étude. La perte de poids considérée, par rapport à nos données, était de -25% vs -21% pour la GL, et de -32% vs 25,5% pour le CCGJ.

De nombreuses études ont démontré que la perte de poids chez le patient diabétique était plus difficile à obtenir comparativement aux obèses non diabétiques, au cours d'une prise en charge nutritionnelle non chirurgicale. Ceci semble se vérifier également lors d'une prise en charge chirurgicale, la population de patients diabétiques est celle où la perte d'excès de poids est la moins conséquente par rapport la population générale opérée: -38% vs -47% dans l'étude de Pories *et al.*² à 1 an, -72% vs -82% dans l'étude de Wittgrove *et al.*³ à 5 ans. L'ensemble de ces études est décrit dans le tableau 5.

Donc, une explication possible à la moindre perte de poids dans notre étude, serait que la proportion de patients diabétiques, dans les populations étudiées, est inférieure (par exemple, elle n'est que de 7,4% dans l'étude de Sjöström *et al.*¹). Il existerait une résistance à la perte de poids chez les patients diabétiques, y compris lors d'une prise en charge chirurgicale bariatrique.

D'autres études ont tenté de comprendre les facteurs prédictifs minimisant la perte de poids. La durée d'évolution du diabète avant la chirurgie n'est pas un facteur limitant à la perte de poids chez le patient diabétique. De même la sévérité du diabète, déterminée par la présence ou la nature du traitement nécessaire, n'est pas un facteur limitant à la perte de poids⁴. Par contre, plus le trouble du métabolisme glucidique et donc le degré d'insulinorésistance semble sévère (intolérance au glucose, diabète sous traitement anti-diabétique oral seul, ou diabète insulino-requérant) moins la baisse de l'IMC sera alors conséquente⁴.

2. Chirurgie bariatrique et mortalité

Il existe une baisse de la mortalité globale précoce, notamment une baisse de mortalité d'origine cardio-vasculaire par infarctus du myocarde et cancers. Le type de technique chirurgicale ne semble pas impacter sur l'amélioration de la mortalité.

L'évaluation de l'efficacité de la chirurgie repose sur l'étude de la mortalité à la fois à court, moyen et long terme. La baisse de mortalité au cours du suivi des patients obèses opérés a permis à la chirurgie bariatrique de se placer de manière légitime dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Les premières preuves de la baisse de mortalité à long terme ont été mises en évidence par un certain nombre d'études, dont la première étude rétrospective, datant de 1997, a démontré une baisse de mortalité globale, de 4,5 fois inférieure chaque année, dans le groupe des 154 patients opérés d'un CCGJ, par rapport aux 78 patients obèses du groupe contrôle⁵ sur un suivi de 9 ans. La mortalité d'origine cardio-vasculaire a été incriminée, principalement par baisse du nombre d'infarctus du myocarde (16% vs 54% de la mortalité totale respectivement). Plus tard, l'étude SOS en 2007¹ a révélé sur une plus grande population de patients opérés (2000 patients) sur un suivi de plus de 10 ans, un risque relatif de mortalité de 0,76 (5% vs 6,4%) chez les patients opérés par rapport au groupe contrôle, sans lien avec le sexe, l'IMC initial, la présence d'un éventuel diabète, le type de chirurgie, l'importance de la perte de poids à 1 an ou les antécédents cardio-vasculaires. Les principales causes de mortalité étaient également l'infarctus du myocarde et les cancers. La

baisse de mortalité était même plus importante, de 40% (maladie cardio-vasculaire et cancer), dans une étude contrôlée rétrospective américaine de 9000 patients opérés d'un CCGJ exclusivement, sur une durée de suivi de plus de 7 ans⁶. Cette étude a révélé que le taux de survie, par rapport au groupe contrôle, est plus important lorsque l'IMC initial est supérieur à 45 kg/m², et a retrouvé une différence de mortalité effective dès la première année.

La méta-analyse de Pontiroli *et al.*⁷ regroupant 8 études contrôlées, soit près de 14 000 patients opérés, a conclu à une baisse de mortalité globale (Odds Ratio=0,55), cardio-vasculaire (Odds Ratio=0,58) et non cardio-vasculaire (Odds Ratio=0,70) chez les patients opérés, avec un avantage en terme de mortalité cardio-vasculaire pour le CCGJ par rapport à l'anneau gastrique.

Mac Donald *et al.*⁵, en étude rétrospective a montré une mortalité plus importante chez les patients de race noire, et ceux traités pour leur diabète par rapport aux patients diabétiques sous régime seul, à 9 ans de suivi (ils auraient une durée d'évolution de leur diabète plus importante).

Perry *et al.*⁸ ont étudié, lors d'une étude contrôlée, la mortalité précoce dans la période post-opératoire. Le gain de survie serait relativement précoce et dépendant de l'âge: dès le 6^{ème} mois pour les patients de moins de 65 ans et dès 1 an pour les patients âgés de plus de 65 ans. Dans une étude portant sur la totalité de la population suédoise opérée, cette mortalité est estimée à 0,5% à 90 jours et 0,55% à 1 an⁹. Outre l'expérience du chirurgien nécessaire¹⁰, il semblerait que deux facteurs soient liés à l'augmentation de la mortalité précoce, à 90 jours de suivi: le sexe masculin et l'âge, même lorsque les patients sont appariés à l'IMC et aux antécédents cardio-vasculaires⁹.

3. Chirurgie bariatrique et morbidité chirurgicale

La morbidité post-opératoire semble plus importante pour le CCGJ vs la GL, mais celle-ci moins importante que l'anneau gastrique à 30 jours post-opératoire.

L'*American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network* a publié son premier rapport en 2011 concernant la morbidité chirurgicale comparative des différentes techniques de chirurgie bariatrique : l'anneau gastrique, la GL et le CCGJ¹¹. La morbidité post-opératoire était comparable dans les groupes GL et CCGJ (5,4 vs 5,9%), supérieure à l'anneau gastrique à 30 jours post-opératoire (1,7%). Le taux de réadmission à l'hôpital et de reprise chirurgicale dans les 30 jours était plus élevé pour le CCGJ (5%) par rapport à la GL (3%, sepsis, insuffisance rénale aigue, infection intra-abdominale), mais plus importante que l'anneau gastrique (0,9%). Le taux de conversion en laparotomie lors de la chirurgie première était plus important pour le CCGJ (1,4%) que pour la GL (0,96%). Cependant, les auteurs soulignent un probable biais de recrutement : les patients issus du groupe GL étaient moins nombreux, avec des IMC plus élevés, avec plus de comorbidités liées à l'obésité. Il n'y avait pas de différence de mortalité à 1 an entre les 3 groupes.

4. Chirurgie bariatrique et syndrome métabolique

Il existe une amélioration du syndrome métabolique qui serait principalement due à l'amélioration des troubles du métabolisme glucidique, et serait corrélée à l'ampleur de la perte de poids, sans différence démontrée entre les différentes techniques chirurgicales.

L'analyse de la littérature montre en général une amélioration des perturbations métaboliques retrouvées en pré-opératoires au décours d'une chirurgie bariatrique. En effet, l'étude récente de Gracia *et al.*¹² a mis en évidence cette amélioration à 7 ans, pour toute chirurgie bariatrique, chez 44% des patients opérés d'un court-circuit gastro-jéjunal, et jusqu'à 92% des patients opérés d'une dérivation bilio-pancréatique. Le critère majeur contribuant à cette amélioration étant la glycémie à jeun. De même, Pontiroli *et al.*¹³ ont montré sur une série contrôlée de 90 patients la rémission du syndrome métabolique chez 30,7% des patients ayant eu une dérivation bilio-pancréatique et chez 27,7% des patients opérés d'un anneau gastrique (différence non significative entre les 2 techniques). L'étude de Batsis *et al.*¹⁴ a démontré une diminution de la prévalence du syndrome métabolique au décours d'un CCGJ à 3,4 ans dans une étude contrôlée de 180 patients. Cette amélioration semble corrélée uniquement à l'ampleur de la perte d'excès de poids. Vidal *et al.*¹⁵ ont

montré que la résolution du syndrome métabolique est inversement corrélée à l'âge et corrélée à l'ampleur de la perte de poids.

5. Chirurgie bariatrique et métabolisme glucidique.

Il existe une amélioration de l'équilibre glycémique, un moindre recours aux thérapeutiques anti-diabétiques orales et à l'insuline. L'amélioration du diabète serait d'autant plus fréquente en postopératoire lorsque le traitement antidiabétique en pré-opératoire est le moins intensif. La durée d'évolution du diabète en pré-opératoire semblerait également un facteur important conditionnant son amélioration. En terme de résultats, l'anneau gastrique serait moins efficace que les autres techniques chirurgicales, alors que la dérivation bilio-pancréatique donnerait les meilleurs résultats.

Outre l'amélioration de la survie des patients opérés, on assiste à une amélioration du diabète de type 2 : meilleur contrôle glycémique, amélioration de l'hémoglobine glyquée, diminution du nombre de classe médicamenteuses utilisées et des posologies de ces traitements. Ces données vont dans le sens des résultats de notre étude, où l'on retrouve un meilleur contrôle du diabète et une rémission du diabète pour 1/3 d'entre eux.

Une des premières études² portant sur des petits échantillons de patients opérés d'un CCGJ, a montré une amélioration du métabolisme glucidique à 10 ans (glycémie à jeun, insulïnémie, hémoglobine glyquée). Dans cette étude, le taux de rémission du diabète était de 86,5%. D'une manière générale, ces taux de rémission du diabète retrouvés dans les études sont plus élevés que dans notre étude, pour une même durée de suivi d'environ 1 an. En effet, dans l'étude de Vidal *et al.*¹⁵, la rémission était de 84,6% à 1 an, à la fois pour le CCGJ et la GL. La méta-analyse de Buchwald *et al.*¹⁶ retrouve un taux de rémission global du diabète de 80,3% pour des patients suivis pendant moins de 2 ans, dont 81,6% pour le CCGJ et 81,4% pour la GL. Nous constatons donc, dans notre étude, une proportion de rémission du diabète bien inférieure à ces études. Pour expliquer cette différence, il semble que les caractéristiques de nos patients ne soient pas comparables. En effet nous avons une proportion plus importante de patients diabétiques sous insuline (37,6% vs 10%) ou sous

traitement anti-diabétique oral (84% vs 56%), par rapport à l'étude de Vidal *et al.*¹⁵. Et cette même étude souligne, comme d'autres études⁴, que l'absence de nécessité de recourt en pré-opératoire à un traitement favorise cette rémission.

Par ailleurs, il existerait d'autres facteurs de rémission, comme la moindre durée d'évolution du diabète, et le bon équilibre glycémique en pré-opératoire^{4,15}. De même, l'âge semble un facteur limitant¹⁷. Concernant le sevrage en insuline, chez les patients diabétiques insulino-requérants, il serait total lorsque le diabète évolue depuis moins de 10 ans, et par contre, pour une évolution du diabète de plus de 10 ans, seule la moitié des patients seraient sevrés de l'insuline (75% de patients sous insuline en pré-opératoire vs 38% en post-opératoire)⁴.

D'autre part, concernant les paramètres tels que la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée, les facteurs limitant leur amélioration dépendraient de l'âge, de la durée d'évolution du diabète, et de sa sévérité. L'étude de Schauer *et al.*⁴, évaluant le CCGJ, semble affirmer l'amélioration significative en terme d'HbA1c, de glycémie à jeun et, également, du nombre de traitements anti-diabétiques oraux journaliers ainsi qu'un moindre recours à l'insuline. En ce qui concerne la dérivation bilio-pancréatique, dans l'étude de Scopinaro *et al.*¹⁸, avec un suivi jusqu'à 10 ans post-opératoire de 312 diabétiques sur 1500 patients, la glycémie à jeun s'abaisse de façon significative.

Le tableau 5 récapitule l'ensemble des données traitant l'évolution du contrôle glycémique au décours de chirurgie bariatrique.

Auteurs	Procédure	N	- IMC - Poids - %PI	% DT2	Sévérité du DT2 IG, DT2, D, ADO, Ins (n)	Durée de suivi	% PEP - Tous patients, - DT2	GAJ Pré-op/ post-op	HbA1c Pré-op/ post-op	Rémission (R) Amélioration (A) Pas de changement (N)
Pasquali ¹⁹	Mas.	52	46	ND	ND	15 mois	-46kg DT2 : ND	6,6/5,5	ND	ND
SOS ²⁰ 1999 2000	70% Mas. 24% LCCGJ 6% CCGJ	1029	42	19	ND	2 ans	CCGJ : -33% Mas. : -23% GB : -21% DT2 : ND	ND	ND	R :47% A/N : ND
Dixon ²¹	AG	500	48	11	67 IG 51 D 4 Ins	1 an	-44% DT2 : -38%	9,4/6,2	7,8/6,2	R :64% A:26% N :10%
Pontiroli ²²	AG	143	45	45	47 IG 19 DT2	3 ans	IMC 45 à 37 ND	6,2/5,4	8,3/5,3	R :80% N/A :ND
Pories ²³	CCGJ	608	134 kg	27	165 IG 165 D/ADO	10 ans	54% DT2 : ND	213/117	12,3/6,6	R :89% A:7% N:4%
Shauer ²⁴	CCGJ	275	48	22	ND	1 an	-77% DT2 : ND	ND	ND	R :82% IA:18%
Schauer ⁴	CCGJ	1160	50,4	20	14 IG 32 D 93 ADO 52 Ins	4 ans	ND DT2 : -60%	180/98	8,2/5,6	R :83% A :17%
Wittgrove ³	CCGJ	500	ND	17	50 IG 46 D 30 ADO 9 Ins	5 ans	-82% DT2 : -72%	ND	ND	R :98% I :2%
Sugerman ⁷	CCGJ	1025	51	15	40 D 114 ADO/Ins	1-10 ans	-66% DT2 : ND	ND	ND	R :86%
Marceau ²⁵	DBP/DS	465	47	15	72 DT2	4 ans	DBP : -61% DS : -73% DT2 : ND	ND	ND	R :96% I :2,5% U :1,5%
Scopinaro ²⁶	DBP	2241	117%	8	275 DT2 137 ADO 39 Ins	1-21 ans	-75% DT2 : ND	Normal en post-op	ND	R :100%
Notre étude	GL 69,6% CCGJ 30,4%	69	45,3	100	100 DT2	1 an	-39,6%	1,40/1,07	7,2/6,2%	R : 33% A :27,5% N :24,6%

Tableau 5: Comparatif des différentes études portant sur l'évolution du diabète de type 2 au décours d'une chirurgie bariatrique.

Mas. :gastroplastie de type Mason. AG : anneau gastrique. CCGJ : court-circuit gastro-jéjunal. DBP : dérivation bilio-pancréatique. GL : Gastroplastie longitudinale. IG : intolérant au glucose. D : Diabète sous diététique seule. ADO : sous anti-diabétique oral. Ins : sous insuline. GAJ : glycémie à jeun. ND : données non disponible. PEP : pourcentage d'excès de poids, PI : Poids initial.

Comparaison des effets sur le diabète de type 2 entre la chirurgie bariatrique et la prise en charge nutritionnelle conventionnelle:

Dixon *et al.*²¹ ont affirmé la supériorité de l'anneau gastrique à 2 ans, en comparaison à une prise en charge nutritionnelle optimisée de l'obésité chez des patients diabétiques de diagnostic récent (< 2 ans d'évolution), sur l'hémoglobine glyquée (-1,81 vs -0,38%), la rémission du diabète (73% vs 13%) et la glycémie à jeun (1,05 vs 1,38 g/L). L'étude de Hofsö *et al.*²⁷ démontre dans une étude contrôlée, que le CCGJ permet une rémission du diabète de 70% à 1 an vs 33% dans le groupe contrôle.

Métabolisme glucidique en dehors du diabète de type 2

Alors que le diabète résulte d'un trouble majeur du métabolisme glucidique, amélioré par la chirurgie, il existe également une amélioration des troubles du métabolisme glucidique mineurs chez les patients non diabétiques opérés. Ces troubles sont recherchés par des méthodes d'appréciation des mécanismes d'insulinosensibilité et d'insulinorésistance, comme le clamp euglycémique hyperinsulinémique. Concernant les marqueurs biologiques du métabolisme glucidique, chez des patients non diabétiques, l'étude de Geloneze *et al.*²⁸ a montré une amélioration significative de l'insulinosensibilité, de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée à 1 an (-0,7% et -0,6% respectivement, en moyenne) d'un CCGJ, et l'étude de Pontiroli *et al.*²² qui, à 3 ans d'une pose d'anneau gastrique, a mis en évidence une baisse de l'HbA1c, de l'insulinémie à jeun, et du HOMA-insulinosensibilité.

Efficacité comparative des différentes chirurgies sur le diabète de type 2:

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de thérapeutique du diabète dans notre échantillon de 21 CCGJ appariés à 21 autres GL.

Concernant la rémission du diabète, l'étude de Vidal *et al.*¹⁵ a comparé le CCGJ et la GL qui chacun a résolu le diabète à 12 mois de 84%. Par contre la récente méta-analyse de Buchwald *et al.*¹⁶, s'intéressant à plus de 680 études, soit plus de 135 000 patients, a montré une différence significative de rémission du diabète entre les différentes techniques chirurgicales : anneau gastrique, CCGJ, GL, et DBP, respectivement de 55%, 81,4%, 81,6% et

94% pour des patients suivi pendant moins de 2 ans, et de 58,3%, 77,5%, 70,9%, 95,9% après 2 ans de suivi, et ceci en lien direct avec l'importance de la perte d'excès de poids.

Les données de notre étude sont donc concordantes avec ces études, il n'y a pas de différence sur la rémission du diabète entre le CCGJ et la GL, pour une durée de suivi de 1 an environ, mais cette différence pourrait se creuser sur un suivi plus prolongé, en faveur du CCGJ.

Concernant les recours aux traitements du diabète, l'étude de Parikh *et al.*²⁹ n'a pas révélé de différence significative concernant le nombre de traitements antidiabétiques oraux, et la fréquence de recours à l'insuline à 3 ans, entre l'anneau gastrique, le CCGJ et la DBP.

Concernant les paramètres biologiques, Frige *et al.*³⁰, dans une étude prospective à 1 an de suivi, ont montré une différence significative en terme de glycémie à jeun, en faveur du CCGJ comparé à l'anneau gastrique, en l'absence de différence pour l'insulinémie à jeun et le HOMA-insulinorésistance.

Prévention du diabète de type 2

La chirurgie bariatrique exercerait un effet préventif sur la survenue du diabète à 2 ans, comparativement au groupe contrôle de patients obèses de poids stable (OR=0,02), dans l'étude SOS²⁰.

6. Chirurgie bariatrique et hypertension artérielle

La chirurgie bariatrique entraîne une amélioration du niveau de pression artérielle, et une baisse de la prévalence de l'HTA en post-opératoire, et serait plus importante lors d'une dérivation bilio-pancréatique.

Les études sont concordantes dans le sens d'un effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur l'hypertension artérielle. Dans notre étude, nous avons démontré une baisse du nombre de classes thérapeutiques anti-hypertensives utilisées. Cependant, nous n'avons pas trouvé d'études relatant ce moindre recours aux traitements.

Pour les études ayant étudié l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'équilibre tensionnel, il a été démontré un effet bénéfique précoce dans une population d'obèses sévères hypertendus, dès 1 mois, avec 1/3 d'amélioration et 1/4 de rémission de l'hypertension

artérielle, et ce jusqu'à 19% et 46% respectivement à 1 an³¹. Perry *et al.*⁸ ont démontré dans une étude rétrospective contrôlée, une baisse significative de la prévalence de l'hypertension artérielle à 2 ans post-opératoire (48 vs 62% en dessous de 65 ans, 66 vs 77% au dessus de 65 ans). A 1 an, l'effet bénéfique tensionnel a été caractérisé par une baisse de -9 mmHg de pression artérielle systolique et de -7mmHg de pression artérielle diastolique dans l'étude de Amhed *et al.*³². Il semble que l'ancienneté de l'hypertension artérielle³¹, l'âge, le pourcentage d'excès de poids perdu, l'origine ethnique noire¹⁷ soient des freins à la rémission de l'hypertension artérielle.

L'étude de prévention de Pontiroli *et al.*³³ a montré une baisse significative de l'incidence de l'hypertension artérielle chez des patients ayant subi une pose d'anneau gastrique (26 vs 1,4%), ainsi qu'une baisse de sa prévalence (20 vs 2,3%).

Effet comparatif entre la chirurgie bariatrique et la prise en charge nutritionnelle conventionnelle sur l'hypertension artérielle

Batsis *et al.*¹⁴ ont retrouvé une baisse significative de la pression artérielle systolique et diastolique chez des patients opérés d'un CCGJ, contrôlés par un groupe de patients obèses bénéficiant d'un suivi diététique conventionnel (de -13 vs -6 mmHg de pression artérielle systolique, et de -8 vs -2 mmHg de pression artérielle diastolique), (non apparié à l'IMC, en 3,4 ans de médiane de suivi).

Le nombre de patients ayant obtenu une rémission, a baissé de manière significative de 80 à 50% des patients opérés, contrairement aux patients non opérés.

HTA chez les patients diabétiques

Dans la population de patients diabétiques en particulier, les données sont moins consensuelles, car rarement étudiées. Alors que l'étude de Dixon *et al.*²¹ n'a pas retrouvé de différence significative sur les chiffres de pression artérielle à 2 ans d'une pose d'anneau gastrique en comparaison du groupe contrôle (IMC 37 kg/m² en base, 36 vs 26 kg/m² dans le groupe opéré). La dérivation bilio-pancréatique réalisée chez plus de 300 patients diabétiques a montré à 10 ans, une baisse de la prévalence de l'hypertension artérielle de 86% à 26%¹⁸.

7. Chirurgie bariatrique et dyslipidémie

La chirurgie bariatrique entraîne une amélioration des taux plasmatiques de triglycérides et du HDL-cholestérol. Le taux de LDL-cholestérol semble être amélioré également, mais uniquement pour les techniques chirurgicales malabsorptives de type CCGJ et DBP. Ces améliorations seraient proportionnelles à la perte de poids.

Il a été montré que la chirurgie bariatrique entraîne une amélioration plus importante des paramètres lipidiques en comparaison à une prise en charge nutritionnelle optimale^{13,34}. Elle entraîne une baisse significative du nombre de patients présentant ou traités pour une dyslipidémie^{8,35,15}.

Notre étude a montré une amélioration du profil lipidique des patients opérés en considérant les taux plasmatiques de HDL-cholestérol, de triglycérides, ce qui est concordant avec les résultats actuels des études. Mais en revanche, contrairement à certaines de ces études, nous n'avons pas mis en évidence l'amélioration du taux plasmatique de LDL-cholestérol. En effet, Batsis *et al.*¹⁴ ont démontré, en étude rétrospective contrôlée, à 3,4 ans de suivi en moyenne au décours d'un CCGJ, une baisse significative du LDL-cholestérol (-69%), du taux de triglycérides (-45%), et une hausse significative du HDL-cholestérol (+39%). A 1 an d'un CCGJ, la baisse a été de -63% pour les triglycérides, de -31% pour le LDL-cholestérol avec une hausse de 39% pour le HDL-cholestérol, le nombre de patients ayant recouru à un traitement hypolipémiant a baissé de 82%³⁶. Dixon *et al.*²¹, à 2 ans en moyenne d'une pose d'un anneau gastrique contrôlé, ont retrouvé une hausse significative du HDL-cholestérol (+12 vs +2 mg/dL), une baisse significative des triglycérides plasmatiques (-72 vs -2 mg/dL), mais pas du LDL-cholestérol.

En comparant le CCGJ et l'anneau gastrique à 1 an, alors que la baisse de l'IMC et de l'adiposité est plus importante avec le CCGJ, le bilan lipidique n'est pas significativement modifié³⁰. L'amélioration des paramètres lipidiques serait liée à la perte de poids.

Les techniques de chirurgie bariatrique à plus fort degré de malabsorption, comme la dérivation bilio-pancréatique entraînent une amélioration plus importante de la

dyslipidémie, par rapport aux autres chirurgies (GL et anneau gastrique), par amélioration du taux de triglycérides plasmatiques et augmentation du taux de HDL-cholestérol^{12,18}.

8. Chirurgie bariatrique et Stéatose hépatique

La chirurgie bariatrique entraînerait une amélioration des perturbations du bilan hépatique, associée à une amélioration des lésions de stéatose hépatique.

L'obésité est associée aux désordres hépatiques métaboliques tels que la stéatose hépatique non alcoolique, la stéato-fibrose et la cirrhose hépatique. Nous avons démontré une baisse de la cytolysé hépatique chez les patients opérés, et donc indirectement, nous pouvons supposer d'une amélioration de la stéatose hépatique. En effet, le degré de stéatose hépatique est évalué sur des critères anatomopathologiques. Ceci a été démontré dans l'étude contrôlée de Pontiroli *et al.*²², où le taux des transaminases était amélioré au décours d'une pose d'anneau gastrique, en comparaison à la prise en charge diététique.

Dans ce contexte Mathurin *et al.*³⁷ ont réalisé une étude prospective sur 318 patients obèses au cours d'une chirurgie bariatrique, avec biopsie hépatique, dosages des paramètres hépatiques plasmatiques et des marqueurs de l'inflammation en pré-opératoire, à un an et 5 ans post-opératoire. Dans cette étude, les auteurs rapportent que 26% des patients opérés avaient une stéatose étendue, 77% des patients n'avaient pas de fibrose hépatique et 4% avait un score de fibrose de stéatose hépatique supérieur ou égal à F2 (stade intermédiaire entre l'absence de fibrose F0 et la cirrhose F4). Les auteurs ont démontré une légère aggravation de la fibrose hépatique à 5 ans (95% des patients opérés ont un score de fibrose inférieur ou égal à F1), l'amélioration de la stéatose est maximale à 1 an, persistant à 5 ans, celle-ci corrélée au niveau d'insulinorésistance (HOMA-IR). Il n'y avait pas de différence entre l'anneau gastrique et la DBP.

9. Limites de notre étude

Tout d'abord, le faible nombre de patients dans les échantillons appariés, peut expliquer le manque de puissance des tests statistiques.

Ensuite, la faible durée de suivi des patients opérés est un facteur limitant, car les effets métaboliques se poursuivent très probablement au delà de 1 an comme en témoignent les

résultats des études sur le plus long terme, où les résultats sur l'amélioration du diabète touchent plus de patients. Toutefois, comme nous l'avons vu l'amélioration du diabète serait précoce et l'on peut penser que cette amélioration est d'autant plus importante qu'elle survient précocement au décours de la chirurgie.

Par ailleurs, les critiques apportées à cette étude sont celles que l'on peut voir fréquemment dans les études rétrospectives. Le manque de volume de données disponibles et analysables contribue à une moindre finesse d'analyse, notamment sur les valeurs de la pression artérielle, qui n'a pas fait l'objet de mesure aux différents temps de l'analyse ou lorsqu'elles étaient disponibles, elles n'étaient pas mesurées à l'aide d'une mesure automatique de la pression artérielle (MAPA). Nous avons donc, pour ces raisons, décidé de ne pas analyser ces données. De même, et concernant l'hépatopathie dysmétabolique, l'ampleur de la stéatose hépatique n'est pas réellement évaluable à partir d'échographies hépatiques mais par analyse anatomo-pathologique de biopsies hépatiques.

Enfin, les différentes techniques de dosage des paramètres biologiques étudiés peuvent interférer sur leur interprétation car proviennent de laboratoires d'analyses différents.

10. Conclusion

Nous avons donc soulevé plusieurs points dans notre étude, en regard des données existantes actuelles:

- L'amélioration du diabète concernant
 - la rémission,
 - le moindre recours aux traitements,
 - le niveau d'HbA1c et de glycémie à jeun,
 - et des paramètres métaboliques associés à l'obésité.
- Une perte de poids qui n'est pas aussi importante dans notre population de patients obèses diabétiques que dans une population générale d'obèses, confirmant ainsi une résistance à la perte de poids des patients diabétiques, même au décours d'une chirurgie bariatrique.
- L'absence de différence entre le CCGJ et la GL concernant l'amélioration du diabète, mais celle-ci pourrait exister sur un suivi plus important, en faveur du CCGJ.

- L'absence de rémission de l'HTA, selon nos critères, mais un moindre recours à des thérapeutiques multiples anti-hypertensives.
- Une amélioration des taux plasmatiques de HDL-cholestérol et de triglycérides, sans baisse du recours aux thérapeutiques. Et en revanche, une tendance à la stagnation des taux plasmatiques de LDL-cholestérol, facteur de risque cardio-vasculaire majeur.

La chirurgie bariatrique a donc des effets bénéfiques sur l'ensemble des maladies métaboliques. De plus l'amélioration de la mortalité globale et cardio-vasculaire est importante à long terme, quelque soit la technique chirurgicale.

Cependant, la technique chirurgicale proposée aux patients obèses diabétiques candidats à la chirurgie bariatrique, est à réfléchir en fonction des résultats sur l'amélioration du diabète qui semble meilleurs pour les techniques malabsorptives, et également en regard des données de morbidité chirurgicale post-opératoires.

B. Mécanismes de l'amélioration du métabolisme glucidique

De nombreux mécanismes interviennent dans l'amélioration du métabolisme glucidique au décours de la chirurgie bariatrique. Certains mécanismes sont bien connus tels que l'insulinorésistance et l'insulinosensibilité, mais d'autres sont peu documentés car souvent difficile à mettre en évidence. De nombreuses hypothèses métaboliques et hormonales ont donc été émises afin de mieux comprendre les effets bénéfiques de la chirurgie. Seront repris ces différentes hypothèses dans ce chapitre.

1. La perte de poids

Les effets métaboliques sont incontestablement liés à l'ampleur de la perte de poids. Nous avons déjà parlé d'une amélioration plus conséquente du diabète et du métabolisme glucidique en rapport avec la technique chirurgicale réalisée et donc de l'importance de la perte de poids associée. Ceux sont les chirurgies malabsorptives qui permettent une perte de poids plus importante et durable par rapport aux chirurgies restrictives^{4,18,23,38,39}. L'amélioration du métabolisme glucidique est comparativement différente d'une chirurgie à l'autre⁴⁰ pour une même perte de poids, laissant penser l'existence d'autres mécanismes intervenant dans l'homéostasie glucidique.

A ce jour, il existe plusieurs hypothèses permettant d'évoquer des mécanismes d'amélioration du métabolisme glucidique et du diabète de type 2, indépendants de la perte de poids : l'amélioration rapide du diabète en post-opératoire, l'amélioration plus importante au cours de certaines chirurgies malabsorptives comparées aux autres types de chirurgies, et la présence d'hypoglycémie hyperinsulinémique après CCGJ⁴¹.

2. Amélioration de l'insulinosensibilité et de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance ou la baisse de l'insulinosensibilité est un état de résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline.

Rendre compte de l'insulinosensibilité *in vivo* reste complexe et peut être appréhendé par de multiples techniques.

Ces techniques d'évaluation de l'insulinosensibilité les plus utilisées, s'approchant au mieux de la réalité clinique, sont le calcul de l'index HOMA-IR (Homéostasis Model Assessment insulin Résistance, $\text{HOMA-IR} = \text{Insulinémie à jeun } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glycémie à jeun } (\text{mmol/L}) / 22.5$), la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique, l'HGPO (hyperglycémie modérée à

jeun) et l'HGPIV (hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse).

Il existe globalement une amélioration de ces paramètres. En effet, Lee *et al.*⁴² démontrent dans une étude prospective, une amélioration de l'index HOMA-IR à 3 ans après un CCGJ sans différence par rapport à l'anneau gastrique, appariés sur la perte de poids. Il a été démontré au décours de la CCGJ et de la DBP, et ce dès 3 mois, une amélioration de l'insulinosensibilité par la technique de clamp^{28,43}. A un temps plus précoce post-opératoire de 1 mois après le CCGJ, l'HOMA-IR, est améliorée, mais cependant, l'insulino-sensibilité mesurée par la technique du clamp ne semble pas améliorée⁴⁴. En revanche, l'étude de Wickremesekera *et al.*⁴⁵ montre dès 6 jours une amélioration de l'insulinosensibilité par technique de clamp au décours d'un CCGJ. Il semble donc exister une amélioration de l'insulinosensibilité en post-opératoire, du moins à distance de la chirurgie.

De plus, il semblerait que le type de technique chirurgicale détermine l'amélioration de l'insulinosensibilité⁴⁶. En effet, il a été mis en évidence une différence significative en faveur de la DBP par rapport à l'anneau gastrique, basé sur des tests oraux de charge en glucose, de la même façon entre le CCGJ et la pose d'anneau gastrique à 3 mois, basé sur l'HOMA-IR⁴⁷. Muscelli *et al.*⁴⁸ mettent en évidence une insulinosensibilité significativement améliorée dès 5 mois et à 25 mois au décours d'une DBP en comparaison au CCGJ, évaluée par la technique de clamp.

Il semble donc exister une amélioration de l'insulinosensibilité en post-opératoire, dont le délai d'apparition n'est pas précisément défini.

D'autres mécanismes de l'insulinorésistance périphérique, comme la teneur en lipides intramyocytaires, s'abaisse significativement à 6 mois d'une dérivation bilio-pancréatique, parallèlement à l'amélioration de l'insulinosensibilité, ainsi que de l'expression de GLUT-4 musculaire, facilitant le transport du glucose, et des taux de leptine⁴⁹.

3. Amélioration de l'insulinosécrétion

Une des étapes d'adaptation au phénomène d'insulinorésistance au cours des troubles du métabolisme glucidique, est l'augmentation de l'insulinosécrétion par la masse β -cellulaire (unité cellulaire pancréatique responsable de la synthèse d'insuline). Son évaluation reste complexe, et il existe différentes techniques de mesure qui rendent compte de l'état d'insulinosécrétion.

Pour les patients opérés de chirurgie bariatrique, il s'agit de déterminer la réversibilité ou non de l'insulinosécrétion, en tenant compte de l'ampleur des troubles du métabolisme glucidique à un moment donné au décours de la chirurgie.

La masse β -cellulaire a été estimée plus importante chez les patients obèses, quelque soit l'importance des troubles du métabolisme glucidique, et est multipliée par 2 entre un IMC à 18 et 29 kg/m²,⁵⁰, et serait directement corrélée à celui-ci. Mais, il semblerait que le profil d'insulinosécrétion (production d'insuline en réponse à une charge de glucose) et la fonction β -cellulaire (captation du glucose médié par l'insuline au cours d'un clamp) au décours d'une chirurgie bariatrique de type DBP soient différents d'une perte de poids issue d'une prise en charge nutritionnelle seule. En effet, il existerait une amélioration de l'insulinosensibilité dans les 2 cas, avec pour la DBP une baisse de l'insulinosécrétion révélant une baisse de l'hyperinsulinisme post-prandial, tandis que la prise en charge nutritionnelle seule entrainerait une augmentation de celle-ci. Ceci pourrait étayer l'hypothèse de la présence d'autres facteurs que la perte de poids dans l'amélioration du métabolisme glucidique.

L'insulinosensibilité, comme nous l'avons vu, s'améliore au décours de la chirurgie bariatrique, mais associée également à une amélioration de l'insulinosécrétion. C'est ce qui a été constaté à 1 mois d'un DBP dans une population de patients diabétiques opérés, où la phase précoce d'insulinosécrétion, déterminée après HGPO et HGPIV était rétablie, en plus de l'insulinosensibilité⁵¹.

En comparaison à une prise en charge nutritionnelle optimale, le CCGJ entraine une amélioration significativement différente de l'insulinosécrétion, déterminée à partir de l'index insulino-génique ($AUC_{Ins/Gluc}$ total)²⁷, chez des patients ayant ou non des troubles de la tolérance glucidique.

A l'inverse, des hypoglycémies ont été décrites au décours de la chirurgie bariatrique. Il existe plusieurs hypothèses quant à leur survenue, sans avoir une réelle explication car les études réalisées sont contradictoires. L'hypothèse de l'hypersecrétion insulinaire persistante en post-opératoire⁵² ne fait pas l'unanimité⁵³. D'autres hypothèses existent : ces hypoglycémies seraient secondaires à la restriction calorique, l'altération de la progression du bol alimentaire⁵⁴, ou l'hypersecrétion post-prandiale anormale d'incrétines⁵⁵.

Toutefois, l'hyperplasie des cellules bêta-pancréatiques au décours de la chirurgie serait plus fréquente que dans la population générale⁵⁶, pour laquelle certains cas d'hypoglycémies sévères ont nécessité une pancréatectomie partielle⁵⁷.

4. Amélioration de l'infiltration macrophagique et du niveau d'inflammation du tissu adipeux

L'obésité entraîne un état d'inflammation contribuant à la pérennisation de l'insulinorésistance, et il a été démontré une infiltration macrophagique du tissu adipeux entretenue par la présence dans ce tissu de molécules exerçant une attraction sur ces macrophages, comme le MCP-1, PLAUR, CSF-3⁵⁸. Les taux plasmatiques de ces molécules attractives, étudiées également au décours d'une chirurgie bariatrique se retrouvent abaissées, avec une corrélation en fonction de la perte de poids. Il existe également dans le tissu adipeux, des molécules dites pro-inflammatoires (TNF-alpha, le TGF-bêta, interleukines, et l'angiotensinogène), retrouvées dans d'autres états inflammatoire comme le sepsis, les cancers, et qui auraient une influence négative significative sur l'HTA, le diabète, les maladies thrombo-emboliques, les cancers et elles sont également abaissées au décours de la chirurgie bariatrique⁵⁹.

5. La flore intestinale

Le rôle de la flore intestinale dans la physiopathologie de l'obésité est un concept récent soulevé par la découverte de modifications de la composition du microbiote intestinal chez l'obèse. Pour autant, sa place en tant que cause ou conséquence de l'obésité reste débattue. En effet, composé à plus de 90% des familles *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, il existe un déséquilibre chez l'obèse en faveur des *Firmicutes*. Cette dysbiose tend à se corriger au décours d'une prise en charge nutritionnelle de l'obésité. De façon intéressante, les souris axéniques (i.e dépourvue de flore) connaissent une croissance faible et en particulier de leur masse grasse. Chez ces souris, le transfert d'une flore d'une souris obèse (ob/ob) permet un gain de poids ; notamment de leur masse grasse, en l'absence de modification de leur apport calorique. La flore intestinale se comporterait alors comme un système non hormonal capable de réguler le métabolisme énergétique. L'étude de l'interaction entre le microbiote et l'hôte est relativement complexe, mais de nouvelles techniques d'exploration sont à ce jour en cours de développement. Les difficultés d'étude tiennent au nombre

impressionnant de bactéries présentent dans la lumière digestive, du nombre de familles, genres et souches différentes. Cette diversité est telle que certains chercheurs pensent qu'à un individu distinct correspond une flore spécifique.

Quoiqu'il en soit, la flore pathologique de l'obèse entraînerait une endotoxémie en rapport à une augmentation du LPS (lipopolysaccharides, fragments bactériens). Le niveau d'endotoxémie chez la souris serait corrélé, en présence d'un régime hyperlipidique, à une prise de poids excessive, au diabète de type 2, à la stéatose hépatique.

Par ailleurs, la présence d'une endotoxémie et des phénomènes d'inflammation pourraient jouer un rôle délétère sur le métabolisme énergétique.

Au décours d'une chirurgie bariatrique, notamment le CCGJ, des modifications de la flore ont été observées induisant alors une amélioration du profil inflammatoire⁶⁰. Cependant, le lien entre cet état inflammatoire et le statut d'insulinosensibilité et d'insulinorésistance reste à être démontré^{61,62}.

6. L'intestin endocrine

Le rôle de l'intestin comme organe régulateur de la satiété chez le patient obèse reste controversé. Pourtant certaines hormones sécrétées par le tube digestif ont un rôle dans les phénomènes de satiété et la prise alimentaire et de façon intéressante, il y aurait un lien entre le niveau des hormones PYY (peptide YY) et GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) et la satiété après une procédure de CCGJ⁶³.

a. Les incrétines

i. Rappel de physiologie sur les incrétines

Les hormones incrétines sont des peptides intestinaux qui stimulent la sécrétion d'insuline post-prandiale. Elles ont d'autres effets pléiotropes métaboliques bénéfiques dans l'amélioration du diabète 2 : diminution de la satiété et de la vidange gastrique, restauration de l'insulinosensibilité, diminution de la sécrétion de glucagon et de la production hépatique de glucose, et enfin préservation de la masse β -cellulaire. Ces 2 principales hormones sont le GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*) et le GLP-1. Le GLP-1 est sécrété par les cellules L situées principalement au niveau de l'iléon, le GIP est sécrété par les cellules K situées principalement au niveau du duodénum⁶⁴. Les incrétines sont rapidement sécrétées

pendant un repas, circulent dans le sang, et ont une demi-vie courte (3-7 min), car elles sont rapidement inactivées par l'enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)^{65,66}. Les incrétines induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose⁶⁷. La libération de ces molécules, secondaire à une stimulation digestive, explique que l'insulinosécrétion est plus importante après une charge de glucose par voie orale par rapport à la voie intraveineuse, à hausse équivalente de la glycémie.

Le rôle des incrétines dans l'homéostasie glucidique est actuellement bien documenté. Leur rôle majeur est d'augmenter la sécrétion gluco-dépendante d'insuline et ceci a été démontré *in vitro* et *in vivo*^{68,69}. Chez les patients diabétiques de type 2, l'effet incrétine est diminué. Il existe une baisse de sécrétion de GLP-1 après charge en glucose mais inconstante⁷⁰⁻⁷². D'un point de vue thérapeutique, les agonistes du GLP-1 augmentent la masse β -cellulaire chez le rat par le biais de récepteurs spécifiques^{73,74}.

ii. Les mécanismes incrétiniques impliqués en post-opératoire

Les modifications de sécrétion du GLP-1 lors de chirurgie bariatrique ont été étudiées ces dernières années avec des résultats parfois discordants.

En période de jeûne, les études démontrent soit une sécrétion inchangée^{39,75-77} soit une sécrétion augmentée de GLP1 à jeun au décours d'une chirurgie malabsorptive^{78,79}, une baisse du GLP-1⁸⁰.

En ce qui concerne la sécrétion post-prandiale de GLP-1, en revanche, les études sont largement concordantes, et montrent une augmentation des taux de GLP-1 après une HGPO, que ce soit chez les patients obèses^{78,81-83}, ou les patients diabétiques après DBP⁷⁹ ou après CCGJ^{75,77}. Cette augmentation du GLP-1 semble précoce et pourrait survenir dès le 2^{ème} jour après le CCGJ et persiste à 6 mois et 1 an. Les procédures purement restrictives n'entraîneraient pas, quant à elles, de telles modifications^{78,84-86}.

De plus, il existe une normalisation de l'effet incrétine à 1 an après chirurgie chez les patients diabétiques de type 2.

Par ailleurs, la sécrétion du GIP post-prandiale serait augmentée après CCGJ ou DBP^{55,87,88}.

b. Le peptide YY (PYY)

Le PYY est co-sécrété avec le GLP-1 par les cellules L intestinales en réponse à l'apport alimentaire. Le PYY₃₋₃₆ entraîne une baisse de la prise alimentaire chez l'homme⁸⁹ et régule le poids chez les rongeurs⁸⁹. Le rôle du PYY dans la perte de poids après chirurgie a été étudié chez la souris ayant subi un CCGJ. Chez la souris sauvage, le niveau de PYY augmente en post-opératoire par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, chez la souris obèse KO pour le PYY il existerait une résistance à la perte de poids⁹⁰.

Chez l'homme, la sécrétion de PYY est augmentée en post opératoire d'un CCGJ^{91,85,92}. Ce phénomène serait alors impliqué dans l'amélioration de l'homéostasie glucidique et la baisse de la prise alimentaire après la chirurgie. Le PYY serait augmenté dans un délai de un mois après CCGJ⁹³. En plus de participer à la perte de poids, ce peptide aurait un effet direct sur la sensibilité à l'insuline⁹⁴.

c. La Ghréline

La ghréline est une hormone produite par l'estomac et peut également jouer un rôle dans l'équilibre énergétique à court et long terme. L'administration de ghréline ou de ses analogues^{95,96} stimulent la prise alimentaire. De façon intéressante, les niveaux de ghréline varient en fonction de l'IMC et des variations de poids. Les niveaux de ghréline augmentent lors d'une restriction des apports afin d'induire une compensation^{97,98}. Chez les patients obèses les taux circulants de ghréline sont abaissés.

Au décours d'une chirurgie bariatrique, les études ne sont pas concordantes sur l'évolution des taux de ghréline⁹⁹. D'une part, le type de chirurgie et donc l'ampleur de la résection gastrique interviennent logiquement dans l'interprétation des taux de ghréline.

D'autre part, il semblerait qu'il y ait une augmentation des taux de ghréline pour les études ayant une durée de suivi post-opératoire de moins de 1 an. Cependant, l'évaluation des taux de ghréline serait moins fiable en période de perte pondérale où la balance énergétique est négative. Faraj *et al.*¹⁰⁰ soulignent que le taux de ghréline est stable en post-opératoire en période de stabilité de poids.

Peu de liens entre les taux de ghréline et la physiopathologie du diabète de type 2 ont été établis. Toutefois certaines études s'y sont intéressées. En effet, la ghréline inhiberait la sécrétion d'insuline chez l'Homme^{96,101}. Chez les souris maigres KO pour le gène de la ghréline, a été démontré un niveau de glycémie à jeun plus bas, une baisse de la production

endogène de glucose, et une augmentation de l'insulinosécrétion en réponse à une charge de glucose par rapport à des souris de type sauvage¹⁰².

Il est encore plus complexe d'établir ce lien en post-opératoire chez les patients diabétiques opérés. Chez l'animal, l'étude de Li *et al.*¹⁰³ portant sur des souris obèses opérées d'une CCGJ a révélé une meilleure tolérance au glucose en rapport avec une baisse des taux de ghréline.

7. La leptine

La leptine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux. Les taux circulants de leptine sont proportionnels à la masse adipeuse. Il existe donc, chez les patients obèses, des taux de leptine augmentés¹⁰⁴ qui entraînent une baisse de la prise alimentaire¹⁰⁵. Par contre, augmenter les taux de leptine ne prévient pas l'obésité¹⁰⁶. Toutefois, il a été suggéré que la progression de l'obésité n'est pas la résultante d'un déficit en leptine mais plutôt d'une résistance à la leptine.

Concernant le métabolisme glucidique, les données provenant d'études menées dans des modèles animaux montrent que la leptine a des effets bénéfiques sur l'action de l'insuline et sur le métabolisme du glucose^{107,108}. La leptine a également des effets métaboliques profonds chez l'Homme. Le déficit en Leptine est associé à une prise de poids et à l'insulino-résistance¹⁰⁹, et un traitement par leptine recombinante améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients présentant un déficit congénital en leptine. Par contre, chez les patients obèses diabétiques non déficients en leptine, le traitement par leptine recombinante ne semble pas améliorer la sensibilité à l'insuline¹¹⁰ faisant la preuve du concept de résistance à la leptine.

Au décours de chirurgie bariatrique, les résultats des études sont concordants sur l'abaissement des taux de leptine dont l'ampleur est corrélée à la perte de poids¹¹¹⁻¹¹⁴. Par contre elles ne peuvent évaluer l'éventuel impact supplémentaire de la chirurgie du fait de l'absence de contrôle par une population appariée sur l'IMC.

IV. CONCLUSION GENERALE

Notre étude a donc montré une amélioration des paramètres métaboliques associés à l'obésité et en particulier une amélioration du diabète de type 2. Ces résultats sont consistants avec les données de la littérature. Bien que la GL et la CCGJ soient des techniques chirurgicales ayant une action différente sur les troubles métaboliques glucidiques, nous n'avons pas constaté de différence en terme de résultats entre ces deux techniques.

Les mécanismes de l'amélioration du diabète et des autres comorbidités de l'obésité ne sont pas complètement connus, et ne peuvent être attribuables qu'à la perte de poids ou la restriction calorique. Nous retiendrons pour les principaux mécanismes, le rôle des incrétines, de la flore intestinale, et du tissu adipeux. Une amélioration du métabolisme glucidique plus important pour les techniques malabsorptives, par rapport aux techniques restrictives pures, laissent à penser un rôle majeur du tube digestif dans la physiopathologie du diabète de type 2.

L'amélioration du diabète au décours de la chirurgie bariatrique est une donnée encourageante suggérant un élargissement de l'indication de chirurgie bariatrique chez les patients obèses diabétiques de type 2 déséquilibré de manière chronique.

Des études ont apporté la preuve de ce concept chez des patients d'IMC inférieur à 35 Kg/m², montrant une amélioration de la glycémie à jeun et de l'HbA1c à 1 an¹¹⁵, une amélioration de l'équilibre glycémique à 18 mois d'une DBP¹¹⁶, une rémission complète des comorbidités (diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie) après CCGJ¹¹⁷. Enfin, cette approche implique une intervention chirurgicale qui possède une morbidité propre pouvant engager le pronostic vital. De même, les données de mortalité cardio-vasculaire à long terme n'a pas fait l'objet d'une évaluation précise, ce qui pourrait remettre en cause cette approche.

.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Sjöström, L., *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* **357**, 741-752 (2007).
2. Pories, W.J., *et al.* Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr* **55**, 582S-585S (1992).
3. Wittgrove, A.C. & Clark, G.W. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* **10**, 233-239 (2000).
4. Schauer, P.R., *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Annals of Surgery* **238**, 467-484; discussion 484-465 (2003).
5. MacDonald, K.G., *et al.* The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* **1**, 213-220; discussion 220 (1997).
6. Adams, T.D., *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* **357**, 753-761 (2007).
7. Pontiroli, A.E. & Morabito, A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Annals of Surgery* **253**, 484-487 (2011).
8. Perry, C.D., Hutter, M.M., Smith, D.B., Newhouse, J.P. & McNeil, B.J. Survival and changes in comorbidities after bariatric surgery. *Annals of Surgery* **247**, 21-27 (2008).
9. Marsk, R., Freedman, J., Tynelius, P., Rasmussen, F. & Näslund, E. Antiobesity surgery in Sweden from 1980 to 2005: a population-based study with a focus on mortality. *Annals of Surgery* **248**, 777-781 (2008).
10. Flum, D.R. & Dellinger, E.P. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* **199**, 543-551 (2004).
11. Hutter, M.M., *et al.* First Report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy has Morbidity and Effectiveness Positioned Between the Band and the Bypass. *Ann Surg* **254**, 410-422 (2011).
12. Gracia-Solanas, J.A., *et al.* Metabolic Syndrome after Bariatric Surgery. Results Depending on the Technique Performed. *Obes Surg* **21**, 179-185 (2011).
13. Pontiroli, A.E., *et al.* Biliary pancreatic diversion and laparoscopic adjustable gastric banding in morbid obesity: their long-term effects on metabolic syndrome and on cardiovascular parameters. *Cardiovasc Diabetol* **8**, 37 (2009).
14. Batsis, J.A., *et al.* Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc* **83**, 897-907 (2008).
15. Vidal, J., *et al.* Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg* **18**, 1077-1082 (2008).
16. Buchwald, H., *et al.* Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *AJM* **122**, 248-256.e245 (2011).
17. Sugerman, H.J., Wolfe, L.G., Sica, D.A. & Clore, J.N. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* **237**, 751-756; discussion 757-758 (2003).

18. Scopinaro, N., Marinari, G.M., Camerini, G.B., Papadia, F.S. & Adami, G.F. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* **28**, 2406-2411 (2005).
19. Pasquali, R., *et al.* Achievement of near-normal body weight as the prerequisite to normalize sex hormone-binding globulin concentrations in massively obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 1-5 (1997).
20. Sjöström, C.D., Lissner, L., Wedel, H. & Sjöström, L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* **7**, 477-484 (1999).
21. Dixon, J.B., *et al.* Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* **299**, 316-323 (2008).
22. Pontiroli, A.E., *et al.* Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **87**, 3555-3561 (2002).
23. Pories, W.J., *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Annals of Surgery* **222**, 339-350; discussion 350-332 (1995).
24. Schauer, P.R., Ikramuddin, S., Gourash, W., Ramanathan, R. & Luketich, J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* **232**, 515-529 (2000).
25. Marceau, P., *et al.* Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* **22**, 947-954 (1998).
26. Scopinaro, N., *et al.* Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* **119**, 261-268 (1996).
27. Hofsø, D., *et al.* Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **164**, 231-238 (2011).
28. Geloneze, B., *et al.* Overcoming metabolic syndrome in severe obesity: adiponectin as a marker of insulin sensitivity and HDL-cholesterol improvements after gastric bypass. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **53**, 293-300 (2009).
29. Parikh, M., *et al.* Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg* **205**, 631-635 (2007).
30. Frige', F., *et al.* Bariatric surgery in obesity: changes of glucose and lipid metabolism correlate with changes of fat mass. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **19**, 198-204 (2009).
31. Hinojosa, M.W., Varela, J.E., Smith, B.R., Che, F. & Nguyen, N.T. Resolution of Systemic Hypertension after Laparoscopic Gastric Bypass. *J Gastrointest Surg* **13**, 793-797 (2009).
32. Ahmed, A.R., *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Early Effect on Blood Pressure. *Obes Surg* **19**, 845-849 (2009).
33. Pontiroli, A.E., *et al.* Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* **28**, 2703-2709 (2005).
34. Hofsø, D., *et al.* Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **163**, 735-745 (2010).

35. Maciejewski, M.L., *et al.* Discontinuation of diabetes and lipid-lowering medications after bariatric surgery at Veterans Affairs medical centers. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* **6**, 601-607 (2010).
36. Nguyen, N.T., *et al.* Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg* **203**, 24-29 (2006).
37. Mathurin, P., *et al.* Prospective Study of the Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Liver Injury in Patients Without Advanced Disease. *YGASt* **137**, 532-540 (2011).
38. Cummings, D.E., Overduin, J. & Foster-Schubert, K.E. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **89**, 2608-2615 (2004).
39. Rubino, F., *et al.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of Surgery* **240**, 236-242 (2004).
40. Bowne, W.B., *et al.* Laparoscopic gastric bypass is superior to adjustable gastric band in super morbidly obese patients: A prospective, comparative analysis. *Arch Surg* **141**, 683-689 (2006).
41. Cummings, D.E. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes Relat Metab Disord* **33**, S33-S40 (2009).
42. Lee, W.J., Lee, Y.C., Ser, K.H., Chen, J.C. & Chen, S.C. Improvement of insulin resistance after obesity surgery: a comparison of gastric banding and bypass procedures. *Obes Surg* **18**, 1119-1125 (2008).
43. Rosa, G., *et al.* Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. *Int J Obes Relat Metab Disord* **31**, 1429-1436 (2007).
44. Lima, M.M.O., *et al.* Acute Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass on Whole-Body Insulin Sensitivity: A Study with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1-5 (2010).
45. Wickremesekera, K., Miller, G., Naotunne, T.D., Knowles, G. & Stubbs, R.S. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg* **15**, 474-481 (2005).
46. Pontiroli, A.E., Gniuli, D. & Mingrone, G. Early Effects of Gastric Banding (LGB) and of Biliopancreatic Diversion (BPD) on Insulin Sensitivity and on Glucose and Insulin Response after OGTT. *Obes Surg* **20**, 474-479 (2010).
47. Ballantyne, G.H., Farkas, D., Laker, S. & Wasielewski, A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* **16**, 1189-1197 (2006).
48. Muscelli, E., *et al.* Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *AJM* **118**, 51-57 (2005).
49. Greco, A.V., *et al.* Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* **51**, 144-151 (2002).
50. Yoon, K.H. Selective beta-Cell Loss and alpha-Cell Expansion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **88**, 2300-2308 (2003).
51. Salinari, S., *et al.* First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* **32**, 375-380 (2009).

52. Kim, S.H., *et al.* Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* **19**, 1550-1556 (2009).
53. Kim, S.H., Abbasi, F., Lamendola, C., Reaven, G.M. & McLaughlin, T. Glucose-stimulated insulin secretion in gastric bypass patients with hypoglycemic syndrome: no evidence for inappropriate pancreatic beta-cell function. *Obes Surg* **20**, 1110-1116 (2010).
54. McLaughlin, T., Peck, M., Holst, J. & Deacon, C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1851-1855 (2010).
55. Goldfine, A.B., *et al.* Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 4678-4685 (2007).
56. Service, G.J., *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* **353**, 249-254 (2005).
57. Patti, M.E., *et al.* Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* **48**, 2236-2240 (2005).
58. Canello, R., *et al.* Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* **54**, 2277-2286 (2005).
59. Cottam, D.R., *et al.* The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* **14**, 589-600 (2004).
60. Furet, J.-P., *et al.* Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: Links With Metabolic and Low-Grade Inflammation Markers. *Diabetes* **59**, 3049-3057 (2010).
61. Manco, M., *et al.* Effect of Massive Weight Loss on Inflammatory Adipocytokines and the Innate Immune System in Morbidly Obese Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **92**, 483-490 (2006).
62. Kopp, H.P. Impact of Weight Loss on Inflammatory Proteins and Their Association With the Insulin Resistance Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **23**, 1042-1047 (2003).
63. le Roux, C.W., *et al.* Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of Surgery* **246**, 780-785 (2007).
64. Holst, J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* **87**, 1409-1439 (2007).
65. Deacon, C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* **53**, 2181-2189 (2004).
66. Drucker, D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 2929-2940 (2003).
67. Creutzfeldt, W. & Ebert, R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* **28**, 565-573 (1985).
68. Buteau, J., Roduit, R., Susini, S. & Prentki, M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* **42**, 856-864 (1999).

69. Fehmman, H.C. & Habener, J.F. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* **130**, 159-166 (1992).
70. Toft-Nielsen, M.B., *et al.* Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3717-3723 (2001).
71. Vollmer, K., *et al.* Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* **57**, 678-687 (2008).
72. Holst, J.J., Knop, F.K., Vilsboll, T., Krarup, T. & Madsbad, S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **34 Suppl 2**, S251-257 (2011).
73. Moens, K., *et al.* Expression and functional activity of glucagon, glucagon-like peptide I, and glucose-dependent insulinotropic peptide receptors in rat pancreatic islet cells. *Diabetes* **45**, 257-261 (1996).
74. Huypens, P., Ling, Z., Pipeleers, D. & Schuit, F. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence of insulin release. *Diabetologia* **43**, 1012-1019 (2000).
75. Laferrere, B., *et al.* Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **93**, 2479-2485 (2008).
76. Clements, R.H., Gonzalez, Q.H., Long, C.I., Wittert, G. & Laws, H.L. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* **70**, 1-4; discussion 4-5 (2004).
77. Laferrere, B., *et al.* Incretin Levels and Effect Are Markedly Enhanced 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **30**, 1709-1716 (2007).
78. Valverde, I., *et al.* Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* **15**, 387-397 (2005).
79. Guidone, C., *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* **55**, 2025-2031 (2006).
80. Reinehr, T., *et al.* Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obes Surg* **17**, 1571-1577 (2007).
81. Morínigo, R., *et al.* GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg* **16**, 1594-1601 (2006).
82. Morínigo, R., *et al.* Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **91**, 1735-1740 (2006).
83. Borg, C.M., *et al.* Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* **93**, 210-215 (2006).
84. Korner, J., Bessler, M., Inabnet, W., Taveras, C. & Holst, J.J. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* **3**, 597-601 (2007).

85. Rodieux, F., Giusti, V., D'Alessio, D.A., Suter, M. & Tappy, L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 298-305 (2008).
86. Shak, J.R., *et al.* The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* **18**, 1089-1096 (2008).
87. Naslund, E., Backman, L., Holst, J.J., Theodorsson, E. & Hellstrom, P.M. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg* **8**, 253-260 (1998).
88. Jorde, R., Burhol, P.G. & Johnson, J.A. The effect of jejunoileal bypass on postprandial release of plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP). *Scand J Gastroenterol* **16**, 313-319 (1981).
89. Batterham, R.L., *et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* **349**, 941-948 (2003).
90. Chandarana, K., *et al.* Diet and Gastrointestinal Bypass-Induced Weight Loss: The Roles of Ghrelin and Peptide YY. *Diabetes* **60**, 810-818 (2011).
91. Morinigo, R., *et al.* Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 1735-1740 (2006).
92. Korner, J., *et al.* Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 359-365 (2005).
93. Olivan, B., *et al.* Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg* **249**, 948-953 (2009).
94. van den Hoek, A.M., *et al.* Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **292**, E238-245 (2007).
95. Druce, M.R., *et al.* Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* **29**, 1130-1136 (2005).
96. Laferrere, B., Hart, A.B. & Bowers, C.Y. Obese subjects respond to the stimulatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 on food intake. *Obesity (Silver Spring)* **14**, 1056-1063 (2006).
97. Cummings, D.E., *et al.* Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* **346**, 1623-1630 (2002).
98. Kotidis, E.V., *et al.* Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment--a prospective study. *Obes Surg* **16**, 1425-1432 (2006).
99. Tymitz, K., Engel, A., Mcdonough, S., Hendy, M.P. & Kerlakian, G. Changes in Ghrelin Levels Following Bariatric Surgery: Review of the Literature. *Obes Surg* **21**, 125-130 (2011).
100. Faraj, M. Plasma Acylation-Stimulating Protein, Adiponectin, Leptin, and Ghrelin before and after Weight Loss Induced by Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **88**, 1594-1602 (2003).
101. Broglio, F., *et al.* Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3062-3065 (2004).

102. Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P.K., Chan, L. & Smith, R.G. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metab* **3**, 379-386 (2006).
103. Li, F., *et al.* Sleeve gastrectomy provides a better control of diabetes by decreasing ghrelin in the diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Gastrointest Surg* **13**, 2302-2308 (2009).
104. Tinahones, F.J., *et al.* Obesity and insulin resistance-related changes in the expression of lipogenic and lipolytic genes in morbidly obese subjects. *Obes Surg* **20**, 1559-1567 (2010).
105. Friedman, J.M. Obesity in the new millennium. *Nature* **404**, 632-634 (2000).
106. Dhillon, W.S. Appetite regulation: an overview. *Thyroid* **17**, 433-445 (2007).
107. Shimomura, I., Hammer, R.E., Ikemoto, S., Brown, M.S. & Goldstein, J.L. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* **401**, 73-76 (1999).
108. Schwartz, M.W., *et al.* Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* **45**, 531-535 (1996).
109. Farooqi, I.S. & O'Rahilly, S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* **89**, 980S-984S (2009).
110. Mittendorfer, B., *et al.* Recombinant Human Leptin Treatment Does Not Improve Insulin Action in Obese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes* **60**, 1474-1477 (2011).
111. Swarbrick, M.M., *et al.* Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* **51**, 1901-1911 (2008).
112. Ramos, A.C., *et al.* Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg* **19**, 307-312 (2009).
113. Czupryniak, L., *et al.* Predicting maximum Roux-en-Y gastric bypass-induced weight reduction--preoperative plasma leptin or body weight? *Obes Surg* **17**, 162-167 (2007).
114. Vendrell, J., *et al.* Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* **12**, 962-971 (2004).
115. Lee, W.-J., *et al.* Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg* **12**, 945-952 (2008).
116. Chiellini, C., Rubino, F., Castagneto, M., Nanni, G. & Mingrone, G. The effect of bilio-pancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m². *Diabetologia* **52**, 1027-1030 (2009).
117. Cohen, R., Pinheiro, J.S., Correa, J.L. & Schiavon, C.A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* **2**, 401-404, discussion 404 (2006).

NOM : HAUTIER-SUPLY PRENOM : Olivia

Titre de Thèse : EFFETS PONDERAUX ET METABOLIQUES DE DEUX TECHNIQUES DE CHIRURGIE BARIATRIQUE CHEZ LES PATIENTS OBESES DIABETIQUES : ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE.

RESUME

OBJECTIF: Evaluer l'évolution de l'équilibre glycémique, et des facteurs de risque de patients diabétiques de type 2 obèses après chirurgie bariatrique.

PATIENTS ET METHODES: Etude clinique observationnelle, rétrospective, mono centrique ayant analysé 60 patients avec un suivi de 1 an. Les données cliniques (durée du diabète, complications, traitements, pression artérielle, IMC), et biologiques (HbA1C, bilan lipidique, bilan hépatique) ont été recueillies à 3,6 et 12 mois.

RÉSULTATS: Il a été réalisé 48 gastrectomies en manchon et 21 courts-circuits gastriques. Pour tous les patients, à 1 an, l'IMC était abaissé $45,4 \pm 8,7$ vs $35,0 \pm 8,3$ kg/m² ($p < 0,01$). L'HbA1C ($7,2 \pm 1,6$ vs $6,2 \pm 1,1$ %, $p < 0,01$), le nombre quotidien de traitements antidiabétiques oraux ($1,1 \pm 0,7$ vs $0,6$ vs $0,7$, $p < 0,01$), la dose journalière d'insuline (90 ± 61 vs 17 ± 27 U, $p < 0,05$) ont été réduits. Il a été observé à 1 an, une augmentation du HDL-cholestérol ($0,46 \pm 0,11$ vs $0,58 \pm 0,20$ g/L, $p < 0,01$), une baisse des triglycérides ($1,62 \pm 1,03$ vs $1,16 \pm 0,49$ g/L, $p < 0,05$), sans variation du LDL-cholestérol ($p = 0,51$). Il existait à 1 an également une réduction significative des ALAT, d'ASAT, GGT et du nombre quotidien de traitements antihypertenseurs ($1,8 \pm 1,3$ vs $1,2 \pm 1,2$, $p < 0,01$). En appariant les patients, il n'a pas été observé de différence significative sur l'HbA1c, la variation de poids et les autres données entre les deux techniques chirurgicales à 6 mois et 1 an.

CONCLUSION : Après un an, la chirurgie bariatrique améliore très significativement le profil métabolique des patients diabétiques de type 2 obèses avec un allègement du traitement. La gastrectomie en manchon ou le court-circuit gastrique, donnent des résultats comparables.

MOTS-CLES

Chirurgie bariatrique, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie