

CHIRURGIE MÉTABOLIQUE, QUOI DE NEUF ?

par **Chloé AMOUYAL^{1,2}, Clément BARRATE³, Laurent GENSER^{1,3}, Judith ARON-WISNEWSKY^{1,4*}** et **Fabrizio ANDREELLI^{1,2*}**
(Paris)

■ La prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement à celle de l'obésité. Cette maladie touche 3.5 millions de patients en France dont près de la moitié n'atteignent pas leur objectif glycémique malgré un arsenal thérapeutique toujours croissant. Devant la nécessité d'améliorer les soins des patients atteints de diabète de type 2, le concept de chirurgie métabolique a émergé ces dernières années. La chirurgie bariatrique indiquée dans l'obésité sévère (Bypass gastrique Roux en Y et Sleeve Gastrectomie en sont les principales chirurgies), a démontré des effets spectaculaires, supérieurs à ceux induits par une prise en charge médicale, sur le métabolisme glucidique issus de mécanismes complexes et qui permettent à moyen terme, une limitation des complications micro- et macro-angiopathiques du diabète. Toutefois, il ne faut pas oublier que ces procédures restent invasives et sources de morbidité dans 10 à 20 % des cas. En se basant sur les résultats des essais randomisés, la Haute Autorité de Santé, dans son rapport d'octobre 2022 a émis un avis favorable à la chirurgie métabolique proposée aux patients atteints de diabète de type 2 et d'obésité de grade I dont l'équilibre glycémique n'est pas à l'objectif. Quand le remboursement par l'Assurance Maladie sera effectif, la chirurgie métabolique pourra s'intégrer dans l'arbre décisionnel de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2 et d'obésité de grade I.

Mots-clés : Chirurgie métabolique, bypass gastrique Roux en Y, Sleeve Gastrectomie, diabète, obésité, insulino-sécrétion, insulino-résistance, perte de poids.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2), pathologie complexe en pleine croissance, est un problème de Santé Publique. L'arsenal thérapeutique disponible à l'heure actuelle ne suffit pas, chez certains, à limiter l'apparition de graves complications. La chirurgie métabolique peut désormais être discutée pour les patients avec un diabète de type 2 et une obésité de grade I. Bien que le remboursement ne soit pas encore effectif, la Haute Autorité de Santé est favorable à cette pratique (1).

Le bypass gastrique Roux-en-Y (RYGB) et la sleeve gastrectomie (SG) sont les chirurgies bariatriques les plus pratiquées dans le monde. Les bénéfices de ces interventions apportent sur le métabolisme et, plus encore, ceux sur l'équilibre glycémique sont désormais bien décrits. Outre la perte de poids massive et la restriction calorique, d'autres mécanismes complexes et multiples peuvent expliquer l'effet bénéfique sur la glycémie.

Nous abordons dans ce chapitre, la problématique de la prise en charge des patients avec un diabète de type 2, les différentes techniques de chirurgie bariatrique, leurs bénéfices, sur la santé, en général, et sur le plan métabolique, en particulier, ainsi que leurs risques, ce qui

Paris, 17-18 novembre 2023

nous conduit à discuter le contexte ayant abouti au concept de chirurgie métabolique et les dernières recommandations de la HAS sur le sujet.

I. SUIVI STANDARD DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET DIFFICULTÉS

Le DT2 est une pathologie en pleine expansion dans le monde qui atteint environ 3,5 millions de personnes actuellement en France (2) et devrait atteindre le chiffre vertigineux de 1.3 milliards de personnes dans le monde (3). Cette pathologie se développe en parallèle à l'épidémie de l'obésité présente partout dans le monde. La prise en charge du DT2 est complexe car l'hyperglycémie chronique, qui définit cette pathologie comme tous les autres diabètes, résulte de nombreuses anomalies fonctionnelles multi-tissulaires. Au-delà des indispensables modifications du mode de vie proposées dans les recommandations (4) avec le support d'études dédiées (5), un pourcentage non négligeable de patients atteints de DT2 nécessite un traitement pharmacologique plus ou moins complexe (mono ou plurithérapie). Ce traitement doit être personnalisé car la population atteinte de DT2 est hétérogène. Préserver ou restaurer à la fois la fonctionnalité du pancréas endocrine et la sensibilité à l'insuline des tissus cibles de l'insuline sont ainsi des enjeux thérapeutiques importants qui peuvent faire discuter de l'emploi de la chirurgie métabolique.

a. Les chiffres importants à connaître de l'épidémiologie du diabète de type 2.

La prévalence du DT2 traité pharmacologiquement en France était de 5,3 % en 2020, ce qui correspond à plus de 3,5 millions de personnes atteintes par cette pathologie (2). La prévalence était de 4,6 % en 2012 traduisant une forte augmentation du nombre de cas, sur une échelle de temps relativement courte. On peut faire un parallèle entre l'augmentation du nombre de cas de DT2 et celle de la prévalence de l'obésité dans la plupart des pays industrialisés, y compris en France. L'étude ObEpi (Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité) qui interroge à intervalles réguliers un échantillon de la population française depuis 1997, a montré une augmentation de la prévalence de l'obésité de la population adulte (de 8,5 % en 1997 à 17 % en 2020) et de l'ensemble surpoids + obésité (de 38,3 % en 1997 à 47,3 % en 2020) (6). Une donnée très intéressante de cette étude disponible de 1997 jusqu'en 2012 est l'augmentation du tour de taille de la population française. Celui-ci a en effet augmenté de 3,8 cm chez l'homme et de 6,7 cm chez la femme durant cet intervalle de temps. Or, on sait que la distribution abdominale ou tronculaire de l'excès de masse grasse a un rôle physiopathologique majeur dans la genèse du DT2 expliquant ainsi le risque plus élevé de déclarer un DT2 parallèlement au développement de l'excès pondéral abdominal.

b. L'état de santé des patients atteints de DT2 reste inquiétant.

La progression du DT2 dans la population expose à des défis de prise en charge importants. Connaître l'état de santé de cette population en termes d'équilibre glycémique et de présence de complications micro ou macro vasculaires est primordial. Ceci fait l'objet de l'étude ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques), étude promue par l'institut de Veille Sanitaire en partenariat avec l'assurance maladie et dont le 3e volet vient de débiter. Cette étude, réalisée pour la première fois pour la période 2001-2003 puis pour la période 2007-2010, permet d'évaluer à la fois la qualité des soins, le parcours des soins et l'état de santé de la population diabétique en France. Un des résultats principaux du volet 2007-2010 était que 49 % des personnes atteintes de DT2 en France et traitées par bithérapie avaient un taux d'HbA1c supérieur à 7 % (valeur correspondant à la

définition d'un équilibre glycémique acceptable pour éviter les complications microvasculaires) (7). Ce résultat, en amélioration par rapport à la période 2001-2003 (le chiffre des patients avec une HbA1C > 7% atteignait alors 53%) reste insatisfaisant et contraste avec la mise à disposition de nombreuses classes pharmacologiques d'hypoglycémiantes oraux ou injectables, en particulier ces vingt dernières années. De façon similaire aux données françaises, des exemples à l'étranger (8,9) montrent que globalement un patient sur deux reste déséquilibré et que cette proportion reste assez stable au cours du temps et ceci malgré l'avènement de nouveaux traitements hypoglycémiantes durant la période considérée.

c. De la nécessité d'améliorer le contrôle glycémique des patients atteints de DT2.

Les chiffres cités précédemment montrent, s'il en était besoin, la nécessité d'optimiser la prise en charge de l'hyperglycémie chronique afin d'éviter le développement des complications des diabètes. Quels sont les leviers identifiés sur lesquels des stratégies thérapeutiques nouvelles pourraient s'appuyer ? Tout d'abord, rappelons le rôle essentiel du médecin généraliste pour l'optimisation du dépistage de cette pathologie, la mise en œuvre du premier bilan des complications, la mise en place des conseils de modifications du mode de vie et le suivi régulier des patients. Une recommandation détaillée de la HAS sur le parcours de soins du patient atteint de DT2 est d'une aide importante, mentionnant également quand demander l'avis des spécialistes (4). Rappelons qu'au diagnostic du DT2 (ou lorsqu'il est récent), les modifications du mode de vie ont parfois un effet spectaculaire sur la glycémie et à quelques kilos de poids près, le patient peut quitter la catégorie DT2 et alors revenir dans la catégorie pré-diabète voire celle de la normoglycémie (5). Il faut également prendre en charge les complications (30% des patients ont une rétinopathie diabétique au diagnostic de DT2 témoignant du caractère silencieux de la pathologie), contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires présents (association fréquente avec l'hypertension artérielle chronique, la dyslipidémie), dépister l'apnée obstructive du sommeil et la stéatose (voire la fibrose) hépatique, lutter contre la sédentarité, encourager le patient et lutter contre la dépression particulièrement fréquente (4). On peut ainsi comprendre que la complexité de la prise en charge de cette pathologie puisse également ralentir la thérapeutique spécifique de l'hyperglycémie.

Lorsque les modifications du mode de vie ne suffisent plus, il est alors fait appel aux hypoglycémiantes oraux ou injectables. Lorsqu'on regroupe les familles de composés selon leur effet principal, il est notable de constater qu'hormis la metformine (qui réduit la production hépatique de glucose en réduisant la respiration mitochondriale des hépatocytes) et les glifozines (qui induisent une glycosurie), l'ensemble des autres classes disponibles a comme cible principale l'augmentation de la sécrétion d'insuline (inhibiteurs de DPP-IV, glinide, sulfamides hypoglycémiantes, analogues du GLP-1). En effet, si au stade le plus précoce de la pathologie, l'insulinorésistance des tissus domine (c'est le stade de l'hyperinsulinisme qui compense le défaut de sensibilité et permet encore la normoglycémie), l'hyperglycémie chronique résulte toujours d'un défaut relatif en insulinosécrétion qui n'est plus capable de compenser l'insulinorésistance. Malheureusement, les hypoglycémiantes actuels ne permettent pas une correction efficace des anomalies d'insulinosécrétion dépendantes de la masse beta pancréatique et/ou de la fonctionnalité de ces cellules. Ainsi, parmi les molécules existantes, seuls les analogues de GLP-1 restaurent (et seulement partiellement) la cinétique physiologique de la sécrétion d'insuline en particulier la phase précoce de l'insulinosécrétion si importante pour son action. Illustrant l'hétérogénéité de la population diabétique de type 2 est l'observation quotidienne que certains patients dits « progressifs » ont une décroissance plus rapide de leur insulinosécrétion pouvant conduire à

l'insulinorequérance (10). Cette population suggère fortement le manque d'effets des thérapeutiques actuelles sur la protection ou la réversibilité des anomalies de l'îlot pancréatique. Ainsi, l'association de l'ensemble des hypoglycémiantes réduit l'hyperglycémie mais sans toutefois guérir les anomalies sous-jacentes. Des algorithmes décisionnels (validés par les sociétés savantes) de choix des thérapeutiques existent au niveau international (la HAS est actuellement en train de les mettre à jour pour la France, après une proposition de la Société Francophone du Diabète, SFD) (11) afin de personnaliser les choix thérapeutiques selon divers critères (écart de l'HbA1c observée par rapport à la cible du patient, présence d'une obésité ou d'une prise de poids récente, présence d'une complication micro-ou macrovasculaire...).

En théorie, l'addition des traitements devrait permettre de contrôler efficacement une large majorité de patients. Or comme vu précédemment, ceci n'est pas toujours le cas.

Un défaut d'accès à ces traitements faute de couverture sociale ou l'inertie thérapeutique du couple soignant/soigné (figé dans la chronicité de la pathologie) peuvent expliquer certaines situations de déséquilibre persistant du diabète.

On peut ajouter à cela que tous les patients ne répondent pas aux hypoglycémiantes de manière identique soit parce que la physiopathologie de leur diabète ne coïncide pas avec les cibles thérapeutiques des hypoglycémiantes employés soit parce que des polymorphismes particuliers réduisent l'efficacité des hypoglycémiantes (c'est la pharmacogénétique).

Une autre raison d'insuffisance de contrôle glycémique est que chaque classe d'hypoglycémiant possède des effets indésirables qui peuvent en suspendre l'emploi ou en limiter l'augmentation progressive du dosage vers la dose nécessaire pour obtenir l'effet hypoglycémiant voulu.

On observe ainsi que beaucoup de patients sont sous-dosés en traitement pour ces multiples raisons et dans ce cas, la multiplication des classes pharmacologiques à dose sous-optimale plutôt que l'emploi d'un nombre limité d'hypoglycémiant à dose efficace n'est pas synonyme forcément d'un bon contrôle glycémique.

De plus, ces différentes familles ne traitent pas toutes les anomalies observables dans cette population : inflammation de bas grade des tissus, stéatose hépatique avec ses différents stades de gravité, microbiote intestinal perturbé, hyperagrégabilité plaquettaire, calcifications artérielles... Tous ces défauts peuvent progresser aggravant ainsi la pathologie au cours du temps et expliquer une hausse inéluctable de l'HbA1c au cours du temps comme l'a bien montré l'étude *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (12). Ceci a posé la base du concept d'escalade thérapeutique.

La nécessité d'optimiser le soin du DT2 au moyen de thérapeutiques agissant à la fois sur l'insulinorésistance (via la perte pondérale) et sur la sécrétion d'insuline est rapidement devenue une priorité. L'observation ancienne que la chirurgie bariatrique des patients ayant une obésité significative pouvait améliorer l'équilibre glycémique, a fait émerger le concept que la chirurgie pourrait être proposée afin d'améliorer l'équilibre du diabète. On passe ainsi de la chirurgie bariatrique (de l'excès de poids) à la chirurgie métabolique. En effet, il est difficile sur le plan éthique de poursuivre le suivi d'un patient dont la glycémie n'est toujours pas contrôlée (pour les raisons évoquées plus haut et sans alternative pharmacologique) alors que la chirurgie dite « métabolique » pourrait avoir une efficacité.

II. CHIRURGIE BARIATRIQUE POUR TRAITER L'OBÉSITÉ SÉVÈRE

a. *Obésité et comorbidité.*

Tout comme le DT2, l'obésité est un problème de Santé Publique majeur. Non traitée, son évolution naturelle augmente la mortalité et l'incidence des comorbidités associées. L'IMC exprimé numériquement en kg/m², permet de stratifier les stades de l'obésité et est corrélé au risque de développer les comorbidités à l'obésité. Les récentes recommandations HAS de prise en charge médicale de l'obésité vont plus loin pour stratifier la sévérité de l'obésité : elles associent, à l'IMC, le retentissement médical et fonctionnel, l'existence de psychopathologie, la présence de troubles du comportement alimentaire, l'étiologie de l'obésité et la trajectoire de prise en charge (1). L'obésité favorise l'apparition de cancers colo-rectaux, prostatique, mammaire, utérins, biliaires et ovariens (7 à 41 % de cancers en plus selon les séries) (13). Outre le DT2, d'autres anomalies métaboliques sont fortement associées à l'obésité, telles que la NAFLD, ainsi que des anomalies lithiasiques et endocriniennes. Concernant les maladies cardiovasculaires, 55 % des patients souffrant d'obésité sont atteints d'HTA et jusqu'à 35 % d'entre eux d'insuffisance coronarienne. L'obésité augmente considérablement les risques d'insuffisance cardiaque (entre 30 % et 40 %) (14), d'AVC et d'accidents thrombo-emboliques, ces derniers étant jusqu'à 6 fois plus élevés pour les obésités de grade III (OR : 6,6 ; IC [3,23-13,64] (15-21). Les complications ostéoarticulaires (arthrose, lombalgies chroniques), respiratoires (syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), et syndrome obésité hypoventilation (SOH)) et le retentissement psycho-social sont également des éléments à prendre en compte dans l'augmentation de la mortalité globale des patients souffrant d'obésité.

La mortalité toute causes confondues augmente avec l'augmentation de l'IMC dès le stade de surpoids et s'aggrave encore avec les différents stades de l'obésité (18).

b. *Chirurgie bariatrique, procédures et recommandations.*

Les interventions chirurgicales pour le traitement de l'obésité ont connu une augmentation considérable dans le monde au cours des 15 dernières années, passant de 140 000 en 2003 à 720 000 en 2018, soit une multiplication par cinq (22-24). Cependant, depuis 2011, cette croissance a ralenti. Il convient de noter que cette évolution varie d'un pays à l'autre, et entre 2008 et 2018, environ 6,5 millions de personnes ont bénéficié d'une intervention chirurgicale pour l'obésité. La zone Asie/Pacifique a enregistré la plus forte croissance dans ce domaine. La Belgique est le pays où le nombre d'interventions par habitant est le plus élevé, avec 127 interventions pour 100 000 habitants. La France se classe au 7^e rang, avec 72 interventions pour 100 000 habitants, et 70 % des patients sont opérés dans des services réalisant plus de 100 interventions par an. La sleeve gastrectomie est l'intervention la plus couramment réalisée, ayant pratiquement remplacé l'anneau gastrique ajustable (AGA).

Les recommandations sur la prise en charge chirurgicale de l'obésité ont été publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en janvier 2009 (25) se basant sur une revue de la littérature abondante mais de niveau de preuve intermédiaire ou faible. En conséquence, la plupart des recommandations sont de grade C ou fondées sur des accords d'experts (AE). Une mise à jour de ces recommandations HAS sont actuellement en cours et devront paraître fin 2023.

Le document aborde les stratégies de prise en charge des patients atteints d'obésité dans le contexte d'une intervention chirurgicale initiale.

Selon ces recommandations, la prise en charge des patients candidats à une chirurgie bariatrique doit être intégrée dans le cadre d'une prise en charge médicale globale. La décision de recourir à la chirurgie bariatrique doit être prise de manière collégiale, après discussion et validation en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP). Les critères d'éligibilité pour la chirurgie bariatrique comprennent :

- un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 40 kg/m² ;
- IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie ;
- Chez une personne dont la compliance au suivi a été évaluée ;
- Chez une personne adulte jusqu'à 60 ans, au-delà l'indication sera posée au cas par cas après discussion de la balance bénéfice risque.

La chirurgie bariatrique peut être envisagée en deuxième intention après l'échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien mené pendant 6 à 12 mois, en cas d'absence de perte de poids suffisante ou de maintien de la perte de poids. Les patients doivent être préalablement bien informés et avoir bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires. De plus, ils doivent comprendre et accepter la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme, et présenter un risque opératoire acceptable. Il est précisé que l'absence de gradation dans ces recommandations ne remet pas en cause leur pertinence et leur utilité, mais plutôt incite à mener des études complémentaires.

Il n'est pas contre-indiqué d'effectuer une chirurgie bariatrique déjà planifiée, même si le patient a atteint un indice de masse corporelle (IMC) inférieur au seuil requis, après une perte de poids. C'est bien l'IMC maximal qui permet de poser l'indication.

Les contre-indications de la chirurgie bariatrique, établies selon des accords d'expert, incluent :

- 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 ;
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée ;
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme. ;
- Les contre-indications à l'anesthésie générale.

Il convient de noter que certaines de ces contre-indications peuvent être temporaires. Dans de tels cas, l'indication de la chirurgie bariatrique doit être réévaluée une fois que ces contre-indications ont été traitées ou corrigées, selon accord professionnel.

Dans les cas d'obésité d'origine génétique, l'indication de la chirurgie bariatrique doit être considérée comme une exception et doit être discutée au cas par cas par l'équipe pluridisciplinaire de chirurgie bariatrique en collaboration avec les praticiens habituellement responsables de ces pathologies.

Les procédures les plus courantes dans le monde entier incluent le bypass gastrique Roux-en-Y (RYGB) et la sleeve gastrectomie (SG) (que nous détaillons ci-dessous), bien que l'anneau gastrique ajustable (AGA) ait été populaire par le passé. La dérivation bilio-

pancréatique (BPD) est moins fréquente mais présente la plus grande capacité de malabsorption et permet d'obtenir les taux les plus élevés au long cours (i.e. 10 ans) de rémission du DT2 (26,27), au prix d'une très haute morbidité.

Sleeve Gastrectomie (SG) :

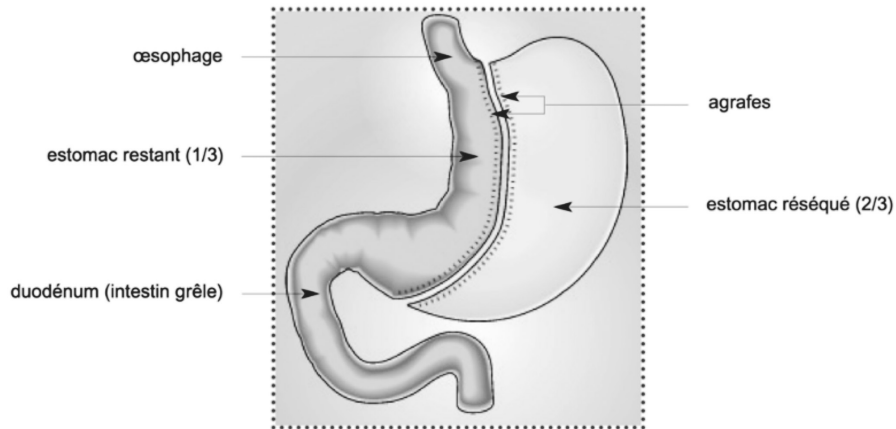


Figure 1. - **Sleeve gastrectomie (SG)**, schéma, HAS 2009 (25)

La SG, également connue sous le nom de gastrectomie longitudinale, implique la résection verticale de la grande courbure de l'estomac. Cette procédure est irréversible et réduit le volume gastrique de 75 % sans interrompre la continuité du système digestif. Après la gastrectomie longitudinale, un volume gastrique de 60 à 250 ml est laissé, selon la calibration utilisée (28 à 60 French), et il se vide naturellement dans le duodénum. La technique de la gastrectomie longitudinale est généralement réalisée par laparoscopie (voie d'abord coelioscopique). La réalisation d'une SG nécessite en général 2 à 48 heures d'hospitalisation mais peut être réalisée en ambulatoire chez des patients sélectionnés (28).

Bypass gastrique (RYGB ou « Roux-en-Y gastric bypass ») :

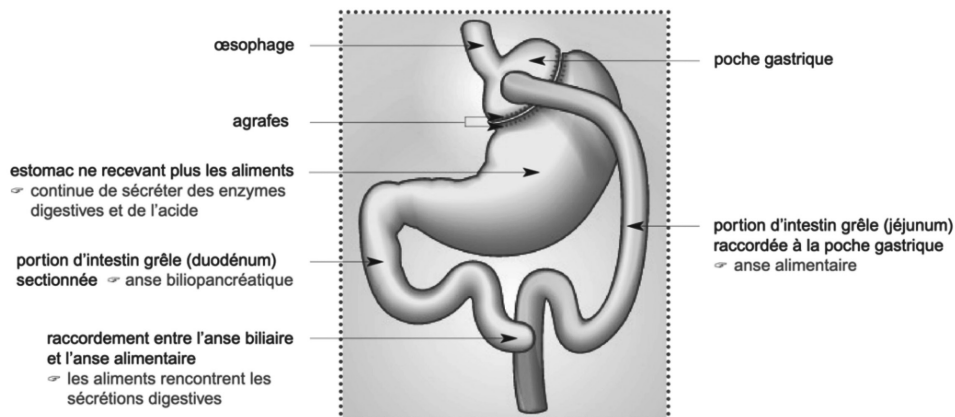


Figure 2. - **Bypass gastrique (RYGB)** schéma, HAS 2009, (25)

Le RYGB est une technique restrictive et malabsorptive. La procédure comprend deux étapes. La première consiste à créer une petite poche gastrique en agrafant l'estomac pour le séparer de l'estomac exclu. Cette poche réduite limite la quantité d'aliments ingérés, créant ainsi un rassasiement précoce. Ensuite, une anse en Y est réalisée sur la partie initiale du jéjunum, offrant un effet malabsorptif. Pour cela, le jéjunum distal est sectionné à environ 40 à 60 cm de l'angle duodéno-jéjunal, puis il est ascensionné et relié à la petite poche gastrique. Différentes options sont disponibles pour la réalisation de cette suture (manuelle, agrafage linéaire ou agrafage circulaire), ainsi que pour le positionnement de l'anse montée (précolique, transmésocolique). Une deuxième anastomose est confectionnée à 1m50 de la première anastomose permettant ainsi la réunion des sécrétions digestives et du bol alimentaire. Dans cette anse, appelée « anse alimentaire », les lipides et les protéines transitent sans être ni digérés ni absorbés, sur une longueur de 120 à 160 cm. Cependant, les glucides simples sont partiellement absorbés, tandis que les glucides complexes sont partiellement digérés par l'anse alimentaire. Cette chirurgie est le plus souvent réalisée par voie laparoscopique. Elle nécessite une hospitalisation de courte durée, et la reprise de l'alimentation peut être effectuée rapidement après l'intervention.

Certaines procédures, sont encore au stade d'évaluation et ont été ciblées comme procédures innovantes dans un rapport d'évaluation de la HAS publié en 2021. Il s'agit de l'endosleeve, du bypass en oméga, du *single anastomosis duodeno-ileal bypass with SG* (SADI-S) et de la SG avec bipartition du transit. À l'heure actuelle, ces procédures ne peuvent être réalisées que dans le cadre d'essais cliniques (29)

L'essai *Swedish Obese Subjects* (SOS), une étude contrôlée prospective suivant des patients soumis à une prise en charge nutritionnelle optimale ou à des procédures bariatriques, a montré une perte de poids majeure et durable d'environ 25 % dans le groupe RYGB 20 ans après l'opération (11).

c. La morbi-mortalité de la chirurgie bariatrique.

Les études de cohorte indiquent des taux de mortalité postopératoire de 0,1 à 0,2 % après RYGB et SG, et de 0,02 % après AGA (30-33). La diminution de la mortalité postopératoire témoigne d'une amélioration de la prise en charge péri-opératoire et d'une meilleure gestion des complications postopératoires et de la centralisation en centre experts (31). La morbidité postopératoire moyenne est de 17 % dans les essais contrôlés et de 10 % dans les études observationnelles, avec des taux respectifs de 13 %, 13 % et 21 % pour l'AGA, la SG et le RYGB (34). Les principales complications sont les éventrations, les hernies internes, les ulcères anastomotiques marginaux, les hémorragies et les fistules digestives, ainsi que les complications liées aux dispositifs d'AGA. Les taux moyens de réintervention sont de 6,5 %, plus élevés pour l'AGA (7-12 %) que pour la SG (3-9 %) et le RYGB (3-5 %). Les motifs les plus fréquents de réadmission après 90 jours, pour le RYGB et la SG, sont la lithiase biliaire symptomatique et les douleurs abdominales d'origine indéterminée. La mortalité postopératoire est plus élevée chez les patients de sexe masculin et est associée à l'âge, au DT2, à l'hypertension artérielle, à l'IMC > 50 kg/m² et au volume de procédures hospitalières (< 25 procédures/an) (33).

Toutes les techniques chirurgicales, y compris les approches restrictives telles que l'AGA et la SG comportent un risque de carences en vitamines, micronutriments et oligo-éléments, principalement en raison d'apports insuffisants initialement ou en cas de complication et d'une absorption altérée après la chirurgie bariatrique. Par conséquent, tous les patients

opérés doivent recevoir une supplémentation multivitaminique pendant la phase de perte de poids (12 à 24 mois) après l'AGA et la SG, et à vie après la RYGB et la DBP (diversion biliopancréatique avec duodénal switch) (35).

Les syndromes de dumping (5 à 10%) et les hypoglycémies tardives (< 1%) sont plus fréquents après un RYGB et une DBP.

L'incidence des troubles du transit (constipation, diarrhée) après la chirurgie varie considérablement. Cependant, les interventions malabsorptives ont un impact plus prononcé sur le transit, avec en moyenne deux à trois selles par jour après DBP.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une complication fréquente après une SG, avec 20 à 30% de nouveaux cas de RGO et un risque accru d'aggravation des symptômes chez les patients présentant déjà un RGO (36-39). Si le traitement médical et les modifications alimentaires (fractionnement des repas) ne permettent pas de contrôler les symptômes, la conversion de la SG en RYGB doit être envisagée (40).

C'est à partir de 2012 que l'avènement de l'endoscopie a permis de traiter efficacement les complications postopératoires telles que les fistules et les sténoses. Plusieurs recommandations ont été formulées se basant sur des analyses à haut niveau de preuve et apportent des algorithmes pour guider la prise en charge (41, 42). Les fistules et les sténoses doivent être traitées par endoscopie (mise en place de queues de cochon ou endoprothèses) en l'absence de péritonite ou d'instabilité hémodynamique, auquel cas, une prise en charge chirurgicale en urgence précédant l'endoscopie est recommandée.

Apports et enjeux de l'accréditation et de la centralisation

Une méta-analyse conduite aux États-Unis en 2019 résume les données accumulées depuis le début des années 2000 sur l'impact de la centralisation sur la morbi-mortalité de la chirurgie bariatrique. Ainsi, sur 559 articles publiés, 13 articles ayant analysé de manière quantitative l'effet de l'accréditation sur la mortalité et la morbidité postopératoires ont été inclus. Dans l'ensemble, les estimations pondérées regroupées ont montré que par rapport aux hôpitaux accrédités, la mortalité était presque deux fois plus élevée dans les hôpitaux non accrédités (OR: 1,83; IC [1,49 - 2,25]), et la morbidité était 1,23 fois plus élevée (1,11 à 1,36) (43). Dans l'ensemble, les risques de mauvais résultats postopératoires sont plus élevés dans les hôpitaux non accrédités par rapport aux structures accrédités.

Cependant, une analyse rétrospective multicentrique américaine publiée en 2017 fait état de variations importantes de morbidité sévère parmi les centres dits de référence (< 125 procédures/an). En effet, la morbidité est significativement moindre dans les centres à très haut volume (> 500 procédures/an) (44). Une étude française publiée en 2018 fait état de résultats convergents avec des taux de réintervention et de morbidité précoce moindre dans les centres réalisant > 200 procédures/an (45). Pour améliorer la prise en charge, les patients doivent donc être opérés dans des centres accrédités, et à haut volume.

De plus, l'importance d'une gestion centralisée des complications en centre de référence a été bien montrée dans une étude multicentrique française publiée en 2018. Cette étude rapporte les résultats du réseau OSEAN (Obésité sévère de l'enfant et de l'adulte dans le Nord) mis en place en 2013 dans le but d'homogénéiser la prise en charge de l'obésité dans le nord de la France. Le taux de mortalité à 90 jours post chirurgie bariatrique est devenu significativement plus bas dans la région du réseau OSEAN par rapport au reste de la

France (données PMSI) à partir de sa mise en place en 2013 (0,03% contre 0,08%, $p < 0,01$) (31).

Ces données suggèrent que la chirurgie bariatrique doit donc être réalisée en centre accrédité à haut volume et les complications gérées idéalement dans ces mêmes centres.

d. Programme spécifique de chirurgie métabolique

Le programme de chirurgie métabolique, distinct du programme de chirurgie bariatrique, a été initialement décrit aux États-Unis en 2013. Les deux programmes diffèrent dans leurs objectifs déclarés, mais proposent les mêmes procédures et utilisent des critères d'éligibilité identiques pour les patients atteints d'obésité morbide. Les données démographiques, les caractéristiques cliniques et la morbidité et mortalité postopératoires à 30 jours ont été évaluées à partir d'une base de données prospective regroupant 200 patients consécutifs ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique dans le cadre de ces 2 programmes. Le but était de proposer de traiter l'obésité et les maladies métaboliques associées, et non l'unique excès de poids. Les résultats sont similaires dans les 2 programmes mais la démographie des populations est différente. Les patients opérés de chirurgie métabolique sont plus souvent des hommes, plus âgés, avec un IMC plus bas et des comorbidités associées plus fréquentes et plus sévères (DT2, HTA, dyslipidémie et maladies cardio-vasculaires) (46). Ces résultats sont corroborés par des études récentes de grande envergure qui font état d'une amélioration des comorbidités cardio-vasculaires de 16,9% à 8 ans (95% CI, 13,1%-20,4%); HR ajusté de 0,61 [95% CI, 0,55-0,69]) dans le cadre d'une chirurgie métabolique chez des patients souffrant d'obésité et de DT2 (16). Ces résultats sont cohérents avec le rapport d'évaluation de la HAS d'octobre 2022 qui admet le concept de chirurgie métabolique comme traitement chirurgical du DT2 (1). À l'avenir, la distinction entre chirurgie métabolique et bariatrique permettra d'élargir les indications chirurgicales dans le but de traiter un nombre plus important de comorbidités associées à l'obésité et ce, de manière plus efficace et pérenne.

III. BÉNÉFICE DE LA CHIRURGIE SUR LE DIABÈTE ET SES COMPLICATIONS SPÉCIFIQUES

L'histoire de la chirurgie métabolique a débuté il y a environ 100 ans. En 1925, un rapport dans *The Lancet* décrivait la résolution du syndrome polyuro-polydipsique chez les patients atteints de DT2 opérés d'une antrectomie pour ulcère, et ce dès la phase post-opératoire précoce (47). Des observations similaires ont été faites ensuite au fil des décennies, aboutissant à la première procédure chirurgicale métabolique en 1954 (48). Au cours des années 1980 et 1990, la rémission du DT2 après une chirurgie bariatrique a été observée, notamment grâce à une étude majeure portant sur plus de 120 patients (49) montrant la baisse spectaculaire des besoins en insuline et de la glycémie dans les heures suivant la réalisation d'un RYGB, indépendamment de toute perte de poids (49). En 1999, il a été observé que presque tous les patients opérés d'une DBP, normalisaient leurs glycémies après l'opération (50).

Au cours de la dernière décennie, plusieurs essais prospectifs randomisés ont comparé la chirurgie (AGA, SG, RYGB ou DBP) à la prise en charge médicale intensive multimodale du DT2 (dans l'indication de chirurgie bariatrique) et montré la supériorité de la chirurgie (51, 52) dans la rémission du DT2, définie comme un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5% chez les personnes ne prenant plus aucun traitement antidiabétique au-delà de la

première année post-opératoire (53). En effet, plusieurs RCT, comparant chirurgie à une prise en charge médicale intensive, avec des durées de suivi post-opératoire allant de 1 à 10 ans montre un taux de rémission de 75 %, 37 % et 25 % à 2, 5 et 10 ans après RYGB contre 0 % dans le groupe prise en charge médicale intensive (54-56). Les études de cohorte de suivis prospectifs de patients atteints de DT2 et opérés de chirurgie bariatrique sur des nombres de patients plus conséquent met en évidence des taux de 64 % de rémission à 1 an (57), de 53 % à 5 ans post-RYGB (58), de 49 % à 7 ans post-RYGB et de 29 % à 7 ans post-sleeve (59). Ces études montrent donc certes des effets bénéfiques sur le long terme mais illustrent aussi que le taux de rémission diminue avec le temps suggérant dont l'existence de récurrence de DT2 à distance des interventions. La prévalence de la récurrence a été chiffrée à 30 % dans des cohortes de patients suivis à 8 ans d'une sleeve ou d'un RYGB (60). Néanmoins, cette dernière étude montre que l'équilibre glycémique des patients qui ont récidivé à distance de l'initiale rémission, est toujours significativement meilleur qu'avant l'intervention (-0,8 % d'HbA1c avec une réduction des traitements nécessaires pour obtenir l'équilibre glycémique personnalisé).

Outre les bénéfices sur l'équilibre glycémique, on connaît de nombreux autres bénéfices à la chirurgie bariatrique chez le patient atteint de DT2 opéré. Ainsi, si l'espérance de vie augmente de 5 ans en moyenne chez le patient atteint d'obésité opéré, cette augmentation de l'espérance de vie monte à 9 ans chez le patient atteint d'obésité et de DT2 opéré de chirurgie bariatrique après un suivi de 20 ans (61). Par ailleurs, l'étude SOS a montré que la chirurgie bariatrique permet une réduction significative (-20 %) de l'incidence des complications micro-angiopathiques du DT2 chez les patients atteints d'obésité et de DT2 opérés comparé à ceux pris en charge médicalement au cours d'un suivi de 20 ans (19). Plus spécifiquement, une large méta-analyse ayant inclus plus de 17 000 patients atteints d'obésité et de DT2 ayant en moyenne 6 ans d'évolution de DT2 et dont 34 % étaient traités à l'insuline a montré une différence significativement moindre d'incidence de néphropathie (de 5,9 %) dans le groupe opéré contre 22,4 % dans le groupe traité médicalement (62). De même, une large méta-analyse ayant inclus 110 300 patients atteints d'obésité et de DT2 opérés de chirurgie bariatrique et comparé à 252 289 patients contrôles (atteints d'obésité et de DT2 mais non opérés) a montré une réduction significative de la prévalence de la rétinopathie dans le groupe opéré au cours d'un suivi de 5 ans ainsi que de la rétinopathie menaçant le pronostic visuel. En revanche, il existe un risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique chez les patients ayant une rétinopathie sévère initialement (63). Il est donc indispensable de réaliser un fond d'œil avant l'intervention et de différer la chirurgie en cas de rétinopathie diabétique sévère pour permettre d'en réaliser son traitement spécifique.

Par ailleurs, quelques équipes ont évalué, dans des essais randomisés contrôlés (ERC), l'effet de la chirurgie bariatrique dans des populations de patients atteints de DT2 et d'obésité de classe I. A noter, la plupart de ces ERC mélangeaient des patients atteints d'obésité de classe I et de classe II. Par exemple, un ERC a inclus 120 patients atteints de DT2 avec une durée d'évolution moyenne de diabète de 9 ans et une HbA1c moyenne de 9,6 % et la moitié des patients sous insulinothérapie (dont la moitié avaient une obésité de classe I) opérés ou traités médicalement. L'HbA1c a significativement plus baissé au cours du suivi dans le groupe opéré avec 83 % et 55 % des patients atteignant l'objectif d'HbA1c <7 % à 1 et 5 ans du RYGB contre 29 et 14 % à 1 et 5 ans dans le groupe traité médicalement. Par ailleurs, les patients du groupe opéré ont pu améliorer leur équilibre glycémique tout en réduisant le nombre des traitements anti-diabétiques nécessaires (64). Une revue systématique avec méta-analyse de toutes les études (principalement des RCT ayant inclus des

patients atteints de DT2 et d'obésité de classe I ou II) confirme que la chirurgie bariatrique est plus efficace pour l'amélioration glycémique que le traitement médical intensif, y compris dans des populations de patients atteints d'obésité de classe I (9).

Cette preuve convaincante a finalement conduit à la publication de propositions thérapeutiques par un consensus d'experts international publié en 2016 introduisant la chirurgie dans l'algorithme thérapeutique du DT2 (9). Dans cet article fondateur, en se basant sur une analyse rigoureuse de la littérature de l'époque, les auteurs ont pu conclure que la chirurgie pouvait être proposée/discutée également dans cette population ayant une obésité de classe I en cas de diabète insuffisamment contrôlé. Pour la première fois, dans l'algorithme décisionnel final de l'article, est évoqué le concept que la chirurgie dite métabolique puisse être proposée chez des patients atteints de DT2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée et ayant un IMC entre 30 et 35 kg/m² (et 27,5-32,4 kg/m² pour les populations asiatiques) (52). Ces propositions ont été acceptées par de nombreuses sociétés savantes. Au Royaume-Uni, le NICE recommande de prendre en considération la chirurgie métabolique pour les patients atteints de T2D ayant un IMC aussi bas que 30 ou 27,5 pour les Asiatiques du Sud-Est.

IV. MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS L'AMÉLIORATION DU DIABÈTE APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

Alors que le bénéfice sur l'équilibre glycémique des patients traités par la chirurgie bariatrique est clairement établi, les mécanismes impliqués restent encore débattus. L'amélioration du profil des glycémies des patients après un RYGB ou une SG est la conséquence d'une augmentation précoce de l'insulinosensibilité ainsi que de l'insulinosécrétion dans un contexte de restriction calorique intense (65). Les mécanismes mis en jeu sont complexes et certainement multiples et suggèrent que le montage chirurgical lui-même, par les modifications anatomiques qu'il crée, induit des mécanismes spécifiques sur la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline (Figure 3) adaptée de (66). Cependant, certains auteurs ne sont pas d'accord avec ce raisonnement et pensent que l'amélioration du diabète après chirurgie bariatrique s'explique uniquement par la perte de poids ou la restriction calorique.

a. Restriction calorique et perte de poids

Dès les premiers jours qui suivent la chirurgie, la réduction calorique est drastique (moins de 500 kcal/jours), expliquée à la fois par une réduction de la poche gastrique et par une augmentation de la satiété (élévation d'hormones digestives anorexigènes et baisse de la ghréline, hormone orexigène) (67, 68). Cette restriction calorique sévère, en aigu, participe à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline précoce (67, 70) (bien que cela ne soit pas consensuel (69)) mais n'explique pas, à elle seule, l'amélioration du profil d'insulinosécrétion des patients. Concernant la perte de poids, lorsque celle-ci est modérée (10% du poids du corps) le RYGB induit une amélioration de la fonctionnalité beta-cellulaire supérieure à l'AGA ou au régime (71, 72). En revanche, une perte de poids plus substantielle (autour de 20% du poids du corps) semble écraser la différence observée pour des pertes de poids inférieures (72, 73) comme le montre Yoshino *et al.*, dans une étude prospective sur 22 patients avec une obésité et un DT2. Les auteurs comparent l'effet d'une réduction pondérale de 20% de poids du corps obtenue par régime ou après RYGB et montrent une baisse identique de la production hépatique de glucose et un effet bénéfique sur la fonction-

nalité beta-cellulaire évaluée en comparant l'index de sécrétion d'insuline lors d'un repas-test commun aux 2 groupes (73). Une analyse post-hoc très récente de cette étude montre cependant que, à un temps précoce après l'ingestion de glucides (moins de 50 min), l'index de sécrétion d'insuline après RYGB est plus élevé que celui des patients sous régime; pour les auteurs, elle ne ferait que s'adapter à la rapide montée de glycémie observée après la chirurgie bariatrique (74). Ainsi, bien que la restriction calorique et la perte de poids semblent essentielles à l'amélioration du diabète après chirurgie bariatrique, elles n'expliquent pas complètement l'amélioration de l'homéostasie glucidique et de l'insulinosécrétion observées précocement après la chirurgie. Ces dernières années, l'étude des mécanismes s'est tournée vers l'intestin. En effet, le rôle de l'intestin a été mis en évidence, au début des années 2000, par des études sur des rats, montrant une amélioration significative de la tolérance au glucose suite à une dérivation duodéno-jéjunale qui préserve le volume gastrique (75).

b. Hormones digestives

Le remodelage du tissu intestinal secondaire au montage chirurgical post-RYGB ou l'arrivée d'aliments non digérés dans l'intestin grêle peuvent être à l'origine des changements de sécrétions de plusieurs hormones digestives (GLP-1, PYY, GIP, CCK, OXM) observés après chirurgie bariatrique. Une littérature abondante s'est intéressée à l'implication du GLP-1 dans l'amélioration de la fonctionnalité bêta-cellulaire. Cette hormone intestinale est qualifiée comme le candidat idéal permettant d'expliquer, du moins en partie, les effets de la chirurgie bariatrique sur l'insulinosécrétion. Outre l'élévation de la concentration circulante post-opératoire de GLP-1, le blocage de son action systémique par son agoniste compétitif, l'exendine 9-39 après un RYGB induit une altération partielle de l'insulinosécrétion chez les patients (76, 77), ce qui n'a cependant aucune conséquence sur la tolérance au glucose des patients (78, 79). De plus, des études chez l'animal mettent en doute le rôle fondamental du GLP-1 dans l'amélioration glucidique, puisque des études sur des modèles animaux délétés totalement ou partiellement (au sein des cellules bêta) pour le récepteur du GLP-1 ont récemment démontrées que le récepteur du GLP-1 n'était pas indispensable aux effets bénéfiques de la SG sur l'homéostasie glucidique des animaux (80-82).

c. Pancréas endocrine, insulinosécrétion

La découverte de cas de nésioblastoses pancréatiques chez les patients atteints d'hypoglycémies hyperinsuliniques post-RYGB, au début des années 2000, a soulevé la question d'une adaptation des îlots pancréatiques après chirurgie bariatrique (83). Cependant, un effet direct de la chirurgie bariatrique sur la masse cellulaire bêta pancréatique chez l'homme reste difficile à prouver. Certaines équipes ont confirmé les premiers résultats observés par Service et al (84) alors que d'autres non (85, 86). La difficulté d'accès au pancréas rend difficile les investigations en dehors de situations pathologiques ou post-mortem chez l'homme. Dès les années 2000, l'objectivation de la restauration de la phase précoce d'insulinosécrétion, dès le premier mois qui suit la chirurgie bariatrique a fait évoquer l'existence d'un mécanisme indépendant de la variation pondérale (87). Les modèles animaux sont plutôt en faveur de cette hypothèse. Dans un modèle murin d'obésité génétique, le bypass gastrique permet de rétablir des anomalies fonctionnelles et moléculaires de la cellule beta-pancréatique indépendamment de la perte de poids et en dehors d'une restriction durable de la prise alimentaire (88). Une signature moléculaire (microARN circulant) comparable chez l'homme et la souris a été retrouvé dans ce travail.

d. Remodelage intestinal après RYGB

Après RYGB, l'intestin hypertrophié (anse alimentaire principalement) augmenterait sa captation/utilisation du glucose participant donc à la particularité du profil glycémique observé: élévation rapide et précoce de la glycémie faisant suite à une chute rapide de la glycémie (89). Il y aurait également, une baisse de la réabsorption totale du glucose par l'intestin (le cotransporteur sodium/glucose SGLT-1 serait non fonctionnel dans l'anse alimentaire dépourvu des sels biliaires) (90).

e. Sels biliaires, microbiote intestinal et tissu adipeux

Les acides biliaires sont décrits comme des cibles intéressantes participant à l'amélioration de l'homéostasie glucidique post-RYGB. Différentes hypothèses impliquant leurs récepteurs spécifiques (FXR et TGR5) et/ou leur lien avec le microbiote ont été évoquées (91-93). La richesse et la diversité bactérienne du microbiote augmentent significativement après chirurgie bariatrique (94,95) et cela est associé à une modification de l'abondance de certaines espèces qui semble indispensable à la résolution du diabète à 5 ans (via la baisse de l'abondance des Bacteroidia) (96). De plus, la barrière intestinale se renforce après la chirurgie et l'endotoxémie en est réduite (97,98). Enfin, le profil inflammatoire du tissu adipeux ainsi que l'inflammation systémique s'abaissent en post-opératoire et participent à l'amélioration de l'insulino-sensibilité (99).

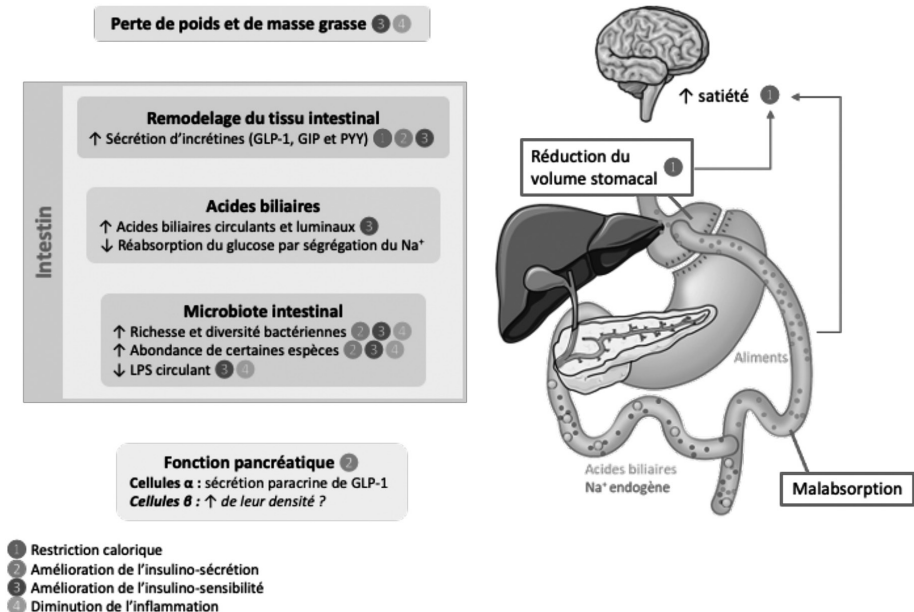


Figure 3. - Mécanismes impliqués dans l'amélioration de l'homéostasie glucidique après chirurgie bariatrique, adaptée de (66)

V. RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ SUR LA CHIRURGIE MÉTABOLIQUE (OCT 2022)

Afin d'améliorer la prise en charge de l'obésité et du DT2 en France, la HAS a récemment émis un rapport d'évaluation en octobre 2022 afin d'évaluer la prise en charge chirurgicale du DT2 chez des personnes atteintes d'obésité de classe I ou en surpoids (I). Ce rapport distingue pour la première fois la chirurgie métabolique de la chirurgie bariatrique. Les différentes méta-analyses examinées dans le cadre de cette évaluation (mêlant des patients atteints d'obésité de classe I et II), ainsi que certaines réalisées spécifiquement dans des populations atteintes d'obésité de classe I démontrent de manière cohérente la supériorité de la chirurgie métabolique par rapport à l'approche médicale classique, non chirurgicale, dans la prise en charge du DT2 chez les patients atteints d'obésité de grade I (IMC 30 à 35 kg/m²), que ce soit à des périodes de suivi de 24, 36 ou 60 mois. L'objectif sélectionné par la HAS dans sa note de cadrage était l'obtention d'une rémission du DT2 selon la définition sus citée. De fait, un patient ayant recours à la chirurgie métabolique a au moins 2 fois plus de chances de présenter une rémission du DT2, respectivement à 24 et 36 mois, par rapport à un patient suivant une prise en charge médicale classique. En revanche, à ce jour, le niveau de preuve est trop faible pour pouvoir statuer sur l'intérêt, pour améliorer l'équilibre glycémique, de la chirurgie métabolique chez la personne atteinte de DT2 et en surpoids.

Le rapport conclut que « la chirurgie métabolique peut être envisagée pour les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une obésité de grade I (IMC entre 30 et 35 kg/m²) lorsque les objectifs glycémiques personnalisés ne sont pas atteints malgré une prise en charge médicale, y compris le suivi d'un diabétologue et d'un nutritionniste, ainsi qu'une activité physique adaptée, conformément aux recommandations de bonnes pratiques actuelles, pendant au moins douze mois ». La décision doit évidemment être prise en concertation avec le patient et après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les contre-indications à la chirurgie métabolique sont les mêmes que celles de la chirurgie bariatrique. Si la chirurgie présente un bénéfice par rapport à la prise en charge médicale, le niveau de preuve est encore insuffisant pour déterminer la supériorité d'une technique par rapport à une autre. Ainsi, comme pour la chirurgie bariatrique, différentes procédures peuvent être proposées pour la chirurgie métabolique, telles que l'AGA, la SG et le RYGB (I).

Afin que cette proposition thérapeutique s'intègre dans le soin courant, nous sommes dans l'attente de la création d'une adaptation de la demande d'entente préalable nécessaire pour permettre la chirurgie bariatrique, sur laquelle travaille actuellement la CNAM pour permettre le remboursement de cet acte dans l'indication métabolique. Une fois ceci acquis, la chirurgie métabolique pourra être proposée aux patients atteints de DT2 et d'obésité de classe I dans le cadre du soin courant. Il sera alors nécessaire de créer des parcours de soins spécifiques pour ces patients intégrant des diabétologues aux parcours, habituels et déjà en place, de préparation et de suivi de la chirurgie bariatrique/métabolique. Par ailleurs, il sera nécessaire de statuer sur le profil patient idéal à adresser dans ces parcours médico-chirurgicaux. La mise à jour de la prise de position de la SFD sur l'algorithme de traitements des patients atteints de DT2 aidera à positionner cette option thérapeutique parmi toutes les autres options médicamenteuses actuelles. Enfin, l'arrivée prochaine des nouvelles molécules (doubles agonistes GLP1 GIP) bouleversera sans doute encore la prise en charge des patients atteints de DT2 mais ouvre des perspectives de traitements multiples y compris chez les patients pour lesquels les objectifs d'équilibre glycémique personnalisés étaient jusque-là difficiles à obtenir.

CONCLUSION

La chirurgie métabolique, distinguée de la chirurgie bariatrique par la HAS dans son récent rapport de 2022, offre une perspective thérapeutique intéressante dans la prise en charge du patient atteint de DT2 et d'obésité de classe I. Par des mécanismes multiples, ces procédures chirurgicales sont capables d'induire une rémission du diabète et d'en retarder ses complications, mais ne sont pas dénuées de risques (post chirurgicaux, carentiels...).

Aujourd'hui, seule la chirurgie bariatrique peut être proposée pour les patients atteints d'obésité de classe III ou II avec comorbidités. Avant de pouvoir bénéficier de la chirurgie métabolique dans le soin courant, il faudra encore attendre l'avis de remboursement et la mise en place de parcours de soin dédiés.

1. Sorbonne Université, INSERM, Equipe Nutriomique, Paris.

2. APHP, service de Diabétologie maladie métabolique, Pitié Salpêtrière, Paris.

3. APHP, service de Chirurgie viscérale, Pitié Salpêtrière, Paris.

4. APHP, service de Nutrition, Pitié Salpêtrière, Paris.

*** These authors contributed equally.**

Adresse pour la correspondance : Chloé AMOUYAL -

E-mail : c

UPDATE ON METABOLIC SURGERY IN FRANCE

by **Chloé AMOUYAL^{1,2}, Clément BARRATE³, Laurent GENSER^{1,3}, Judith ARON-WISNEWSKY^{1,4*} and Fabrizio ANDREELLI^{1,2*}**
(Paris - France)

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes is increasing alongside that of obesity and is expected to affect 1.3 billion of patients worldwide. Faced with the need to improve the care of patients with type 2 diabetes, the concept of metabolic surgery has recently emerged. Bariatric surgery, indicated in severe obesity (Roux en Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy are the main surgeries), has demonstrated spectacular effects, superior to those induced by medical care, on carbohydrate metabolism resulting from complex mechanisms, which allow, significative limitation of micro and macroangiopathic complications of diabetes. However, it should not be forgotten that these procedures remain invasive and are source of morbidity in 10 to 20% of cases. Based on the results of randomized trials, the Haute Autorité de Santé, issued a favorable opinion on metabolic surgery for patients with uncontrolled type 2 diabetes and grade I obesity in its October 2022 report. When reimbursement by social security is effective, metabolic surgery can be integrated into the therapeutic management algorithm of patients with type 2 diabetes and grade I obesity.

Key-words: Metabolic surgery, Roux en Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, diabetes, obesity, insulin secretion, insulin resistance, weight loss.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Haute Autorité de Santé** [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 - Rapport d'évaluation. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303025/fr/chirurgie-metabolique-traitement-chirurgical-du-diabete-de-type-2-rapport-d-evaluation - **2. Santé publique France**. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> - **3. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al.** Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. juin 2023;S0140673623013016. - **4. Haute Autorité de Santé HAS**. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte - **5. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N.** Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. sept 2019; **7(9)**: 726-36. - **6. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al.** Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". *J Clin Med*. 25 janv 2023; **12(3)**: 925. - **7. Fagot Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penforis A, Lecomte P, Bourdel Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwege E.** Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. p. 42-3, 450-5. - **8. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E.** Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 10 juin 2021; **384(23)**: 2219-28. - **9. Cucinotta D, Nicolucci A, Giandalia A, Lucisano G, Manicardi V, Mannino D, et al.** Temporal trends in intensification of glucose-lowering therapy for type 2 diabetes in Italy: Data from the AMD Annals initiative and their impact on clinical inertia. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 2021; **181**: 109096. - **10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 15 sept 1999; **104(6)**: 787-94. - **11. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al.** Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2021; **15(8)**: 781-801. - **12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC.** UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med*. avr 1998; **15(4)**: 297-303. - **13. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al.** Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. juill 2009; **10(7)**: 653-62. - **14. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT.** Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail*. déc 2016; **4(12)**: 911-9. - **15. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al.** Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 4 janv 2012; **307(1)**: 56-65. - **16. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al.** Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA*. 1 oct 2019; **322(13)**: 1271. - **17. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL.** A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2010; **11(1)**: 19-30. - **18. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al.** Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2 déc 2010; **363(23)**: 2211-9. - **19. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al.** Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA*. 11 juin 2014; **311(22)**: 2297. - **20. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI.** Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2 janv 2013; **309(1)**: 71-82. - **21. Hotoleanu C.** Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep*. avr 2020; **93(2)**: 162-8. - **22. Lazzati A.** Épidémiologie de la prise en charge chirurgicale de l'obésité. *J Chir Viscérale*. 1 avr 2023; **160(2, Supplement)**: S3-7. - **23. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Ramos A, Shikora S, Kow L.** Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obes Surg*. mai 2021; **31(5)**: 1937-48. - **24. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al.** 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 1 déc 2022; **18(12)**: 1345-56. - **25. Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations.** 2009; **26**. - **26. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al.** Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg*. avr 2011; **253(4)**: 699-703. - **27. 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*. juin 2009; **52(6)**: 1027-30. - **28. Rebibo L, Dhahri A, Badaoui R, Hubert V, Lorne E, Regimbeau JM**. Laparoscopic sleeve gastrectomy as day-case surgery: a case-matched study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. avr 2019; **15(4)**: 534-45. - **29. Haute Autorité de Santé** [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Nouvelles techniques de chirurgie bariatrique : identification, état d'avancement et opportunité d'évaluer. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202181/fr/nouvelles-techniques-de-chirurgie-bariatrique-identification-etat-d-avancement-et-opportunit-e-d-evaluer - **30. Puzifferri N, Roshak TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH**. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 3 sept 2014; **312(9)**: 934-42. - **31. Caiazzo R, Baud G, Clément G, Lenne X, Torres F, Dezfoulian G, et al**. Impact of Centralized Management of Bariatric Surgery Complications on 90-day Mortality. *Ann Surg*. nov 2018; **268(5)**: 831-7. - **32. Gero D, Raptis DA, Vleeschouwers W, van Veldhuisen SL, Martin AS, Xiao Y, et al**. Defining Global Benchmarks in Bariatric Surgery: A Retrospective Multicenter Analysis of Minimally Invasive Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Ann Surg*. nov 2019; **270(5)**: 859-67. - **33. Lazzati A, Audureau E, Hemery F, Schneck AS, Gugenheim J, Azoulay D, et al**. Reduction in early mortality outcomes after bariatric surgery in France between 2007 and 2012: A nationwide study of 133,000 obese patients. *Surgery*. févr 2016; **159(2)**: 467-74. - **34. Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D**. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. avr 2014; **10(2)**: 328-34. - **35. Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Sallé A, Gaborit B, et al**. Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. *J Visc Surg*. févr 2021; **158(1)**: 51-61. - **36. Hamdan K, Somers S, Chand M**. Management of late postoperative complications of bariatric surgery. *Br J Surg*. oct 2011; **98(10)**: 1345-55. - **37. Poole M, Fasola L, Zevin B**. Management of Complications After Bariatric Surgery: a Survey of Comfort and Educational Needs of General Surgeons in Ontario, Canada. *Obes Surg*. juill 2022; **32(7)**: 2407-16. - **38. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, et al**. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 janv 2018; **319(3)**: 255-65. - **39. Wölnerhanssen BK, Peterli R, Hurme S, Bueter M, Helmiö M, Juuti A, et al**. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of merged data from two randomized clinical trials (SLEEVEPASS and SM-BOSS). *Br J Surg*. 27 janv 2021; **108(1)**: 49-57. - **40. Felsenreich DM, Artemiou E, Steinlechner K, Vock N, Jedamzik J, Eichelter J, et al**. Fifteen Years After Sleeve Gastrectomy: Weight Loss, Remission of Associated Medical Problems, Quality of Life, and Conversions to Roux-en-Y Gastric Bypass-Long-Term Follow-Up in a Multicenter Study. *Obes Surg*. août 2021; **31(8)**: 3453-61. - **41. Donatelli G, Spota A, Cereatti F, Granieri S, Dagher I, Chiche R, et al**. Endoscopic internal drainage for the management of leak, fistula, and collection after sleeve gastrectomy: our experience in 617 consecutive patients. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. août 2021; **17(8)**: 1432-9. - **42. Spota A, Cereatti F, Granieri S, Antonelli G, Dumont JL, Dagher I, et al**. Endoscopic Management of Bariatric Surgery Complications According to a Standardized Algorithm. *Obes Surg*. oct 2021; **31(10)**: 4327-37. - **43. Baidwan NK, Bachiashvili V, Mehta T**. A meta-analysis of bariatric surgery-related outcomes in accredited versus unaccredited hospitals in the United States. *Clin Obes*. févr 2020; **10(1)**: e12348. - **44. Ibrahim AM, Ghaferi AA, Thumma JR, Dimick JB**. Variation in Outcomes at Bariatric Surgery Centers of Excellence. *JAMA Surg*. 1 juill 2017; **152(7)**: 629-36. - **45. Brunaud L, Polazzi S, Lifante JC, Pascal L, Nocca D, Duclos A**. Health Care Institutions Volume Is Significantly Associated with Postoperative Outcomes in Bariatric Surgery. *Obes Surg*. avr 2018; **28(4)**: 923-31. - **46. Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM, Dakin G**. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg*. janv 2014; **259(1)**: 117-22. - **47. Leyton O**. DIABETES AND OPERATION.: A NOTE ON THE EFFECT OF GASTRO-JEJUNOSTOMY UPON A CASE OF MILD DIABETES MELLITUS WITH A LOW RENAL THRESHOLD. *The Lancet*. 5 déc 1925; **206(5336)**: 1162-3. - **48. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH**. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. sept 1954; **140(3)**: 439-48. - **49. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al**. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. sept 1995; **222(3)**: 339-52. - **50. Marceau P, Hould FS, Potvin M, Lebel S, Biron S**. Biliopancreatic diversion (doudenal switch procedure). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 1999; **11(2)**: 99-103. - **51. Yu J, Zhou X, Li L, Li S, Tan J, Li Y, et al**. The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. *Obes Surg*. janv 2015; **25(1)**: 143-58. - **52. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al**. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. juin 2016; **39(6)**: 861-77. - **53. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al**. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 30 août 2021; **44(10)**: 2438-44. - **54. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al**. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 26 avr 2012; **366(17)**:

1577-85. - **55. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al.** Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 sept 2015; **386(9997)**: 964-73. - **56. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al.** Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 23 janv 2021; **397(10271)**: 293-304. - **57. Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Liu Y, Comaneshter DS, Vinker S, Pecht T, et al.** The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 21 juill 2017. - **58. Debédât J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, et al.** Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 6 août 2018. - **59. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, Nowacki AS, Jimenez A, Corcelles R, et al.** Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg.* 2017; **266(4)**: 650-7. - **60. Aminian A, Nissen SE.** Success (but Unfinished) Story of Metabolic Surgery. *Diabetes Care.* juin 2020; **43(6)**: 1175-7. - **61. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al.** Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174772 participants. *Lancet Lond Engl.* 15 mai 2021; **397(10287)**: 1830-41. - **62. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, Eichel S, Nickel F, Kopf S, et al.** Meta-analysis of bariatric surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg.* févr 2018; **105(3)**: 168-81. - **63. Yu CW, Park LJ, Pinto A, Ma ON, Lee Y, Gupta R, et al.** The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* mai 2021; **225**: 117-27. - **64. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al.** Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A 1c , LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA.* 16 janv 2018; **319(3)**: 266. - **65. Andreelli F, Amouyal C, Magnan C, Mithieux G.** What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* déc 2009; **35(6 Pt 2)**: 499-507. - **66. Debédât J, Amouyal C, Aron-Wisniewsky J, Clément K.** Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes: contribution of inflammation and gut microbiome? *Semin Immunopathol.* juill 2019; **41(4)**: 461-75. - **67. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al.** The Importance of Caloric Restriction in the Early Improvements in Insulin Sensitivity After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care.* 1 juill 2010; **33(7)**: 1438-42. - **68. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al.** Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* nov 2007; **246(5)**: 780-5. - **69. Fery F, d'Attellis NP, Balasse EO.** Mechanisms of starvation diabetes: a study with double tracer and indirect calorimetry. *Am J Physiol.* déc 1990; **259(6 Pt 1)**: E770-777. - **70. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ.** The Determinants of Glycemic Responses to Diet Restriction and Weight Loss in Obesity and NIDDM. *Diabetes Care.* 1 mai 1998; **21(5)**: 687-94. - **71. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al.** Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008; **93(7)**: 2479-85. - **72. Holter MM, Dutia R, Stano SM, Prigeon RL, Homel P, McGinty JJ, et al.** Glucose Metabolism After Gastric Bypass and Gastric Bypass in Individuals With Type 2 Diabetes: Weight Loss Effect. *Diabetes Care.* janv 2017; **40(1)**: 7-15. - **73. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al.** Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *N Engl J Med.* 20 août 2020; **383(8)**: 721-32. - **74. Mittendorfer B, Patterson BW, Magkos F, Yoshino M, Bradley DP, Eagon JC, et al.** β Cell function after Roux-en-Y gastric bypass surgery or reduced energy intake alone in people with obesity. *JCI Insight.* 22 juin 2023; **8(12)**: e170307. - **75. Rubino F, Marescaux J.** Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* janv 2004; **239(1)**: 1-11. - **76. Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Naver L, Hvolris L, et al.** Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1 juill 2012; **303(1)**: E122-131. - **77. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA.** Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology.* mars 2014; **146(3)**: 669-680.e2. - **78. Vetter ML, Wadden TA, Teff KL, Khan ZF, Carvajal R, Ritter S, et al.** GLP-1 plays a limited role in improved glycemia shortly after Roux-en-Y gastric bypass: a comparison with intensive lifestyle modification. *Diabetes.* févr 2015; **64(2)**: 434-46. - **79. Shah M, Law JH, Micheletto F, Sathananthan M, Dalla Man C, Cobelli C, et al.** Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes.* févr 2014; **63(2)**: 483-93. - **80. Mokadem M, Zechner JF, Margolskee RF, Drucker DJ, Aguirre V.** Effects of Roux-en-Y gastric bypass on energy and glucose homeostasis are preserved in two mouse models of functional glucagon-like peptide-1 deficiency. *Mol Metab.* avr 2014; **3(2)**: 191-201. - **81. Douros JD, Lewis AG, Smith EP, Niu J, Capozzi M, Wittmann A, et al.** Enhanced Glucose Control Following Vertical Sleeve Gastrectomy Does Not Require a β -Cell Glucagon-Like

Peptide 1 Receptor. *Diabetes*. 2018; **67(8)**: 1504-11. - **82. Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, Li B, Sandoval DA, Stoffers D, et al.** Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes*. juill 2013; **62(7)**: 2380-5. - **83. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV.** Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 21 juill 2005; **353(3)**: 249-54. - **84. Dadheech N, Garrel D, Buteau J.** Evidence of unrestrained beta-cell proliferation and neogenesis in a patient with hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Islets*. 2018; **10(6)**: 213-20. - **85. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC.** Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery Is Not Accompanied by Islet Hyperplasia or Increased -Cell Turnover. *Diabetes Care*. 1 juill 2006; **29(7)**: 1554-9. - **86. Lautenbach A, Wernecke M, Riedel N, Veigel J, Yamamura J, Keller S, et al.** Adaptive changes in pancreas post Roux-en-Y gastric bypass induced weight loss. *Diabetes Metab Res Rev*. oct 2018; **34(7)**: e3025. - **87. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK.** Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*. mai 2003; **52(5)**: 1098-103. - **88. Amouyal C, Castel J, Guay C, Lacombe A, Denom J, Migrenne-Li S, et al.** A surrogate of Roux-en-Y gastric bypass (the enterogastro anastomosis surgery) regulates multiple beta-cell pathways during resolution of diabetes in ob/ob mice. *EBioMedicine*. août 2020; **58**: 102895. - **89. Cavin JB, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitelier E, et al.** Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. févr 2016; **150(2)**: 454-464.e9. - **90. Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, et al.** Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. *Cell Metab*. 8 mars 2016; **23(3)**: 547-53. - **91. McGavigan AK, Garibay D, Henseler ZM, Chen J, Bettaieb A, Haj FG, et al.** TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut*. 2017; **66(2)**: 226-34. - **92. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al.** FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 8 mai 2014; **509(7499)**: 183-8. - **93. Kong X, Tu Y, Li B, Zhang L, Feng L, Wang L, et al.** Roux-en-Y gastric bypass enhances insulin secretion in type 2 diabetes via FXR-mediated TRPA1 expression. *Mol Metab*. nov 2019; **29**: 1-11. - **94. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al.** Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019; **68(1)**: 70-82. - **95. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al.** Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. juill 2013; **98(1)**: 16-24. - **96. Debédât J, Le Roy T, Voland L, Belda E, Alili R, Adriouch S, et al.** The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass. *Gut Microbes*. 31 déc 2022; **14(1)**: 2050635. - **97. Genser L, Aguanno D, Soula HA, Dong L, Trystram L, Assmann K, et al.** Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J Pathol*. oct 2018; **246(2)**: 217-30. - **98. Trøseid M, Nestvold TK, Rudi K, Thoresen H, Nielsen EW, Lappégård KT.** Plasma Lipopolysaccharide Is Closely Associated With Glycemic Control and Abdominal Obesity: Evidence from bariatric surgery. *Diabetes Care*. 1 nov 2013; **36(11)**: 3627-32. - **99. Poitou C, Dalmás E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdennour M, et al.** CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. oct 2011; **31(10)**: 2322-30.

QUARANTE-QUATRIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 15 ET SAMEDI 16 NOVEMBRE 2024

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

Mises au point cliniques d'Endocrinologie