

# Chirurgie métabolique : certitudes et incertitudes

## Metabolic surgery: new indications - benefits and risks

Claude Jaffiol

Académie nationale de médecine

### Mots clés

- ◆ Chirurgie métabolique
- ◆ Certitudes
- ◆ Incertitudes
- ◆ Nouvelles indications

### Résumé

L'intérêt de la chirurgie bariatrique dans les obésités massives n'est plus à démontrer. L'apport de la laparoscopie a réduit les risques et accru le confort post-opératoire. Son efficacité rapide sur la régression du diabète et des comorbidités associées conduit à s'interroger sur l'opportunité d'un élargissement des indications à des situations non encore reconnues en France par la Haute Autorité de Santé (HAS). Les résultats favorables rapportés dans la littérature permettent d'envisager la possibilité de prendre en charge, non plus seulement la surcharge pondérale, mais, en priorité, le diabète de type 2 conduisant, ainsi, à parler de chirurgie métabolique que certains auteurs proposent dans des situations nouvelles : adolescents super obèses et diabétiques, diabétiques mal équilibrés avec un IMC > 35 Kg/m<sup>2</sup>, femmes en excès pondéral, diabétiques ou pré-diabétiques, souhaitant une grossesse, sujets au-delà de 55 ans, patients pré-diabétiques. Toutefois, il faut considérer avec prudence ces nouvelles perspectives en raison de multiples incertitudes concernant les mécanismes impliqués dans la régression du diabète, les risques de récurrence, les conséquences nutritionnelles, le devenir des complications du diabète, les risques post opératoires et l'intérêt de nouvelles techniques endoluminales récemment proposées. Il est indispensable de disposer d'études longitudinales prospectives randomisées à long terme pour lever ces incertitudes.

### Keywords

- ◆ Metabolic surgery
- ◆ New indications
- ◆ Benefits
- ◆ Risks

### Abstract

Bariatric surgery has confirmed its efficacy and safety for the treatment of patients with severe obesity. In such cases, rapid improvement of diabetes usually occurs leading several authors to suggest an extension of surgery to diabetic patients with a moderate increment of weight or to subjects at risk of severe complications such as adolescents super obese, diabetic subjects over 55 years with impaired glycaemic equilibrium, diabetic or pre-diabetic women before pregnancy, subjects presenting with impaired fasting glucose. However many unresolved questions must be evoked regarding mechanisms involved in the resolution of glycaemic disorders, the risk of recurrence of diabetes, the occurrence of nutritional disorders after surgery in pregnant women and old subjects, the risk of perioperative complications and the efficacy and safety of new endoluminal techniques recently proposed. So, long term prospective randomized studies are needed to clear unresolved questions related to the use and extension of metabolic surgery.

La chirurgie métabolique est un nouveau concept issu de l'évolution de la chirurgie bariatrique initialement réservée aux obésités morbides. Les bénéfices spectaculaires rapidement obtenus par des interventions restrictives gastriques ou des courts circuits intestinaux sur les comorbidités associées à l'excès pondéral, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, apnées du sommeil, ont suscité de nouvelles perspectives thérapeutiques. Il est apparu que la réduction des troubles métaboliques n'était pas seulement dépendante de la régression post opératoire de la masse grasse mais était certainement liée à d'autres mécanismes physiopathologiques. De là s'est progressivement dégagée la possibilité de traiter plus précocement ces troubles métaboliques en élargissant les indications chirurgicales à des sujets affectés par ces pathologies dans le contexte d'une surcharge pondérale moins importante (1).

Parmi les multiples comorbidités accompagnant l'obésité, le diabète de type 2 est, en fait, le problème phare en raison de son incidence croissante, de la gravité de ses complications et de son coût pour les économies de santé. De nombreuses études ont confirmé l'échec relatif des prises en charge médicales. En France, l'étude ENTRED de 2007 précise que 55 % des diabétiques de type 2 ont une HbA1c supérieure à 7 % et qu'un nombre important d'entre eux développe des complications (2,3). La principale cause de cette situation défavorable tient à une compliance hygiéno-diététique et thérapeutique médiocre et à une attitude frileuse des médecins traitants vis-à-vis de l'escalade thérapeutique pourtant indispensable lorsque l'équilibre glycémique se dégrade. Nous limiterons donc notre intervention à ce thème de brûlante actualité.

Plusieurs questions se posent :

- Quels sont les mécanismes physiopathologiques expliquant

### Correspondance :

Claude Jaffiol

16, Allée de l'Eubée, 34000 Montpellier

E-mail : c.jaffiol@wanadoo.fr

la régression rapide du diabète ?

- A-t-on des données sur l'évolution à long terme de l'équilibre glycémique, sur la survenue de complications, sur la qualité de vie, sur les dépenses de santé en comparaison avec les données connues chez les diabétiques traités médicalement ?
- Jusqu'où peut-on élargir les indications opératoires et sur quels critères ? Quels seront les progrès respectifs des techniques chirurgicales et des avancées pharmacologiques qui conditionneront les choix thérapeutiques ?

Nous allons tenter d'aborder ces diverses questions en précisant les acquis mais aussi les nombreuses incertitudes qui grèvent encore cette nouvelle approche thérapeutique du diabète.

## Acquis et certitudes

L'amélioration du diabète a été confirmée, dès 1992, par Pories chez des sujets traités par by pass gastrique (4). La même observation a été rapportée ultérieurement par d'autres auteurs qui ont remarqué la rapidité avec laquelle le diabète s'améliorait voire disparaissait autorisant le sevrage des médicaments antidiabétiques et notamment de l'insuline chez les sujets insulino requérants (5). Deux méta-analyses, en 2009 et 2010, apportent des conclusions concordantes et documentées sur un grand nombre de cas (6,7). Le bénéfice obtenu sur le diabète croit selon que l'on utilise l'anneau gastrique (AG), la sleeve gastrectomy (SG), le gastric by pass (GBP) et la dérivation bilio pancréatique (DBP) qui assure le plus fort pourcentage d'améliorations. Ces données favorables concernent aussi les autres comorbidités, hypertension artérielle, apnée du sommeil, hypertriglycéridémie, tandis que plusieurs publications confirment l'augmentation de l'espérance de vie après chirurgie. Toutefois la plupart de ces travaux est rétrospective et non randomisée ce qui n'enlève cependant rien à l'importance de leur message. Récemment, deux études randomisées ont confirmé que la SG ou le GBP (8), le GBP ou la DBP (9), induisaient chez des sujets obèses et diabétiques déséquilibrés une amélioration glycémique supérieure à celle obtenue par la seule prise en charge médicale pendant un suivi de 12 (8) ou 24 mois (9). Ces résultats favorables ont incité plusieurs auteurs à élargir les applications de la chirurgie au-delà des indications reconnues par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui les limite aux sujets avec un IMC > 40 ou >35 lorsque coexiste au moins une comorbidité, l'objectif principal étant le traitement d'une surcharge pondérale massive.

En contradiction avec ces règles, il a été récemment proposé de prendre en charge des sujets modérément obèses (IMC < 35) ou non obèses (IMC < 30). Les premiers résultats ont fait l'objet d'une méta analyse récente (10) qui confirme l'efficacité des techniques chirurgicales sur le cours du diabète comparable à celle obtenue chez les sujets fortement obèses.

Les complications de la chirurgie sont bien documentées. La mortalité post opératoire reste faible mais non négligeable après les dérivations bilio pancréatiques de l'ordre de 1 % (11). Par contre des incidents ou accidents sont rapportés avec une fréquence variable selon la technique utilisée et l'expérience de l'opérateur. L'AG donne le plus faible taux de mortalité (0,05 %) mais un pourcentage assez important de complications (11,3 %) nécessitant une surveillance régulière. Des accidents plus graves peuvent s'observer après SG, GBP (23,6 %), et surtout après DBP. Le risque global, toutes interventions confondues, atteint 5 % (11).

Il faut souligner que l'incidence des complications croit avec l'efficacité des techniques opératoires. Des modifications ont été proposées pour réduire les difficultés liées à des anastomoses complexes, telles le mini gastric by pass tandis que la laparoscopie a réduit l'agression opératoire et considérablement amélioré le confort du patient. La surveillance à vie des

opérés est indispensable assortie à une éducation diététique et un contrôle médico psychologique permanents. Il est essentiel de compenser les carences en vitamines et micronutriments et de prévenir le dumping syndrome et les hypoglycémies fonctionnelles par une alimentation appropriée.

## Incertitudes

### Quels mécanismes expliquent l'amélioration de l'équilibre glycémique ?

Leur connaissance est importante pouvant ouvrir la voie à de nouvelles techniques opératoires ou à des progrès pharmacologiques. Mais, beaucoup d'incertitudes pèsent encore sur la compréhension du rôle joué par les multiples facteurs qui contribuent à la régression du diabète.

### La réduction de la surcharge pondérale et la restriction calorique

Sont considérées comme déterminantes de l'amélioration de l'équilibre glycémique. En faveur de cette hypothèse, on retient le fait que l'excès de masse grasse est étroitement lié à la présence d'un diabète de type 2 et que la perte de poids obtenue par de simples mesures hygiéno-diététiques améliore l'équilibre glycémique (12). Toutefois, il est apparu qu'il n'y avait pas de corrélation chronologique entre la régression du diabète parfois très rapide et la perte pondérale plus lente à se produire (13,14). Ces faits ont conduit à rechercher d'autres mécanismes que la limitation des apports caloriques pour expliquer l'amélioration rapide et spectaculaire de l'équilibre glycémique. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées, certaines étant encore spéculatives.

### L'hypothèse hormonale invoque plusieurs mécanismes

- **La diminution de la sécrétion de ghrelina** (hormone orexigène) par les interventions chirurgicales de restriction gastrique expliquerait la diminution de l'appétit et la perte de poids. Cette hypothèse soutenue par Cummings (15) reste controversée.
- **Trois hormones anorexigènes, le GLP1, le peptide YY et l'oxyntomoduline** (16-18) voient leur taux s'élever après GBP pouvant expliquer la réduction des apports caloriques. Le contact plus rapide des aliments avec l'intestin distal, lieu de production de ces hormones, pourrait expliquer leur élévation après des interventions raccourcissant le transit intestinal.
- **La sécrétion post prandiale d'insuline** augmente rapidement après GBP chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) (18) et indépendamment de la perte pondérale (19). Certains invoquent l'intervention du GLP1, d'autres un arc réflexe partant du jéjunum via le système nerveux central (20), d'autres encore le rôle joué par l'exclusion du duodénum qui sécréterait des molécules douées d'un effet anti incrétine (21). La fonction de la cellule beta s'améliore après GBP. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer ce phénomène. La régression de l'hyperglycémie et de l'hypertriglycéridémie induite par toutes les techniques de chirurgie bariatrique contribue certainement à réduire la glucotoxicité et la lipotoxicité à l'égard des cellules bêta langerhansiennes (22). Le développement de la masse beta cellulaire par prolifération ou réduction de l'apoptose est également évoqué à partir de rares observations d'hypoglycémies sévères survenues après GBP (25) et par des travaux sur l'animal (23). Toutefois cette hypothèse reste à confirmer chez l'homme où elle est mise en doute par d'autres auteurs (24).
- **La sensibilité tissulaire à l'insuline** s'accroît après toutes les interventions de chirurgie bariatrique parallèlement à la

perte de poids et de masse grasse. Le muscle et le foie sont les principaux bénéficiaires (25). La stéatose hépatique peut régresser après GBP en liaison avec l'amélioration de l'insulino-résistance (26,27). Le rôle des lipides stockés dans les muscles et le foie paraît un facteur déterminant de résistance à l'insuline. Les acides gras favoriseraient la production de céramides réduisant la sensibilité à l'insuline.

### Les modifications de la flore intestinale

Elles constituent au cours de l'obésité une nouvelle approche reposant sur de nombreux travaux expérimentaux. Une famille bactérienne, les Firmicutes est prépondérante chez les sujets obèses au détriment d'une autre famille les Bacteroides (28). De par leur équipement enzymatique, les Firmicutes assureraient une capacité accrue d'absorption au tube digestif. Le GBP modifie la flore intestinale mais il paraît prématuré d'y rattacher l'amélioration de l'équilibre métabolique en raison des nombreuses inconnues qui pèsent sur le rôle réel des diverses familles microbiennes dans l'équilibre métabolique. Les modifications post opératoires du microbiote intestinal pourraient également expliquer la régression des manifestations inflammatoires de bas grade rattachées au déséquilibre de la flore intestinale chez les obèses (29).

### La néo-glucogénèse intestinale

C'est un autre mécanisme proposé pour expliquer l'amélioration rapide du métabolisme glucidique. Dans un travail expérimental conduit chez le rat, Troy et al ont montré que le GBP entraîne un enrichissement du sang portal en glucose d'origine intestinale (30) grâce à l'activation de la glucose six phosphatases (31). Un « sensor » portal sensible à l'élévation du glucose dans le sang arrivant dans le circuit de la veine porte envoie au cerveau un signal avec, en retour, une réduction de la production hépatique de glucose, une augmentation de la sensibilité insulinaire, une diminution de la prise alimentaire. Ces phénomènes sont sous la dépendance du seul GBP alors que l'AG n'a pas les mêmes effets.

L'amélioration très rapide du métabolisme glucidique induite par le GBP dépendrait ainsi de plusieurs facteurs dont la nature et l'importance respectives sont encore mal appréhendées. Plus tardivement, la perte pondérale et la diminution des apports caloriques viennent s'ajouter à ces mécanismes initiaux pour maintenir le bénéfice initial.

### Le bénéfice pondéral et métabolique est-il durable ?

Peu d'études, la plupart rétrospectives, permettent de répondre à cette question.

Sjöstrom et al. (32) rapportent le suivi rétrospectif de 4 047 sujets observés deux ans après chirurgie bariatrique et 1 703 après 10 ans. Ces sujets ont été comparés à un groupe contrôle. La majorité avait bénéficié de la pose d'un anneau ou d'une gastroplastie verticale, un petit nombre d'un gastric by-pass. Le poids avait diminué de 23,4 % à deux ans et de 16,1 % à 10 ans, contre une augmentation de 0.1 % et 1.6 % dans le groupe contrôle. Il est à noter que les meilleurs résultats sont le fait du GBP. L'incidence du diabète, de l'hypertriglycéridémie et de l'hyperuricémie était significativement plus faible chez les sujets opérés par rapport aux contrôles. Il en est de même pour le taux de guérison du diabète et d'autres facteurs de risque, hypertension, hypertriglycéridémie, HDL bas, bien que les différences s'amenuisent à 10 ans.

Kim et al (33) rapportent, dans une étude rétrospective, le suivi de 219 patients, obèses et diabétiques, opérés par laparoscopie selon la technique du GBD. Les résultats à un an confirment une diminution significative de l'HbA1c de 7,6 % à 6,1 % parallèle à celle de l'IMC (50,4 vs 34,4). A deux ans, 71,1 % des sujets avaient interrompu tout traitement antidiabétique. Ces résultats se maintiennent à quatre ans avec la

réserve d'un nombre important de perdus de vue (32 %). Les chances de résolution du DT2 sont réduites en fonction de l'âge, de la durée du diabète et d'un traitement insulinaire antérieur. 9 % des patients ont connu une aggravation de leur équilibre glycémique. Le facteur déterminant paraît être la reprise du poids.

Kenneth et al (34) ont suivi, pendant une durée moyenne de neuf ans, 154 patients super obèses et diabétiques opérés par GBP en les comparant à un groupe témoin de 78 sujets comparables au départ soumis à un traitement médical de leur diabète. Le pourcentage de sujets nécessitant la prise de médicaments antidiabétiques s'est élevé de 56,4 % à 87,5 % dans le groupe contrôle alors qu'il diminuait de 31,8 % à 8,6 % chez les opérés. Le taux de mortalité à distance s'avéra significativement différent entre les deux groupes, 28 % contre 9 %.

Schauer et al (8) ont évalué l'évolution du poids, du diabète et de ses comorbidités chez 1 160 sujets obèses opérés par GBP sur une période de quatre ans. 240 étaient diabétiques ou prédiabétiques. 83 % des diabétiques obtinrent une rémission complète et 17 % une amélioration avec une diminution significative des traitements antidiabétiques. Les facteurs pronostiques favorables sont la courte durée du diabète, sa bénignité et l'importance de la perte de poids après chirurgie. L'insulinothérapie préopératoire est un facteur défavorable. La régression pondérale était plus importante chez les non diabétiques. Ces auteurs notent une amélioration de la neuropathie chez 50 % et de la dysfonction érectile chez 18 % des sujets.

Deux études prospectives randomisées (8,9) sont venues récemment confirmer la supériorité de la chirurgie par rapport à un groupe témoin pour ce qui concerne la perte pondérale et le taux de rémission du diabète. Toutefois la durée d'observation, (un et deux ans), est insuffisante pour évaluer le risque de rechute. Aucune étude prospective à long terme n'a encore confirmé le bénéfice de la chirurgie par rapport aux prises en charge classiques en ce qui concerne les complications du diabète (rétinopathie, néphropathie, coronaropathies et artériopathies).

La stabilité de la rémission glycémique est controversée. Deux articles récents viennent de rapporter une récurrence du diabète dans un pourcentage important de cas. Caiazzo et al (35) ont étudié l'évolution de 23 patients présentant un DT2 et 53 avec une intolérance au glucose avec un IMC moyen supérieur à 45. Un anneau ajustable fut placé par laparoscopie. Un contrôle post-opératoire fut réalisé à divers temps, le dernier à 60 mois. Une amélioration significative de l'HbA1c fut observée chez 13 diabétiques mais 73 % restèrent diabétiques à cinq ans et 41 % n'atteignirent pas le seuil de 7 % pour l'HbA1c. Les facteurs défavorables sont l'âge plus avancé, la durée plus longue du diabète avant intervention une glycémie à jeun plus élevée et une insulinothérapie préopératoire. Chez les sujets présentant une intolérance au glucose, 67 % présentaient un équilibre glycémique normal à cinq ans et 4 % ont évolué vers un état diabétique. Le bénéfice à long terme obtenu par l'anneau ajustable dans les intolérances au glucose pourrait être comparé avec les résultats des seules mesures hygiéno-diététiques qui ont fait la preuve de leur efficacité.

M. DiGiorgi et al (36) ont suivi, pendant cinq ans, en moyenne, l'évolution de 42 patients super obèses, diabétiques traités par GBP. 64 % obtinrent une rémission complète de leur diabète en six mois, 36 % s'améliorèrent. Le taux de récurrence du diabète fut de 26 % et celui d'aggravation chez ceux initialement améliorés de 20 %. Une rechute pondérale fut observée dans ces deux groupes. Les sujets opérés présentaient une moindre surcharge pondérale avant chirurgie et une plus faible perte de poids après le GBP. Cette étude est particulièrement intéressante en soulignant le caractère réversible du bénéfice obtenu par le GBP considéré comme l'une des interventions les plus performantes. Elle confirme la nécessité d'autres travaux comportant un suivi à long terme des pa-

tients avec une analyse discriminante des critères pronostiques d'efficacité.

### Quels sont les avantages et les risques des diverses techniques chirurgicales ? Quels sont les progrès attendus ?

Il convient de distinguer les techniques réversibles représentées par l'anneau gastrique et les techniques irréversibles concernant les interventions de réduction gastrique, type la gastrectomie en manchon ou sleeve gastrectomie (SG). Les GBP très couramment effectués et les DBP plus rarement réalisés en France ont raisons de leurs retentissement nutritionnel, ne comportent pas d'exérèse digestive et sont par conséquent susceptibles de réversibilité au prix de réinterventions délicates. L'efficacité respective de ces diverses méthodes est proportionnelle aux complications secondaires de chacune. Divers aménagements ont été proposés pour simplifier la technique opératoire et limiter les complications péries et post opératoires. La généralisation de la laparoscopie a été un progrès certain vis-à-vis du risque opératoire chez des sujets particulièrement fragiles.

Le mini gastric by pass (MGBP) proposé par Rutledge (37) consiste à réaliser une poche gastrique plus longue et moins large que celle constituée lors du GBP anastomosé à une anse jéjunale par voie pré colique. Cette intervention a l'avantage de comporter une seule anastomose réduisant le risque de fistules qui constituent une complication importante des GBP. Une étude prospective randomisée a confirmé un taux de complications post opératoires plus faible après MGBP par rapport au GBP mais comparable à un et deux ans ; la perte de poids était identique dans les deux groupes. Malgré ses avantages tenant à une durée d'intervention raccourcie et un moindre risque de fistules, cette technique soulève des controverses en raison du risque de reflux biliaire avec gastrite, de reflux gastro-œsophagien et de cancer du bas œsophage.

Des techniques endoscopiques sont en cours d'expérimentation, certaines modifiant la cavité gastrique d'autres ayant un impact sur le duodénum. Il est beaucoup trop tôt pour apprécier leur apport à la prise en charge du diabète de type 2. Il en est de même pour les techniques d'électro stimulation gastrique.

### Incertitudes sur les indications nouvelles de la chirurgie métabolique

#### Indications actuelles

Les indications actuelles retenues en France par la Haute Autorité de Santé (HAS) (38) se limitent aux obésités avec un IMC > 40 ou > 35 lorsqu'existe une comorbidité associée.

#### Nouvelles indications

Les résultats favorables de la chirurgie bariatrique sur le cours du diabète ont conduit certains auteurs à proposer un élargissement des indications opératoires à des situations où le diabète apparaît comme un facteur de risque majeur indépendamment de l'importance de la surcharge pondérale. Cette option pourrait logiquement concerner des diabétiques mal équilibrés malgré une compliance diététique et thérapeutique satisfaisante et une prise en charge médicamenteuse adaptée. L'association d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, dyslipidémie, représenterait un argument supplémentaire pour recourir à la chirurgie métabolique, indépendamment de l'importance de la surcharge pondérale. Ces perspectives doivent, toutefois, être tempérées par la moindre efficacité de la chirurgie lorsque le diabète est ancien, polymédicamenté, insulino requérant et que le sujet est plus âgé. Par ailleurs, un moins bon résultat sur l'équilibre glycé-

mique a été signalé chez les sujets qui ont moins de poids à perdre.

À l'extrême, doit on proposer un geste chirurgical à risque chez des patients présentant un surpoids modéré, un diabète récent, non compliqué, mais mal équilibré en raison d'une mauvaise compliance hygiéno diététique, l'argument invoqué étant la survenue probable de complications liées au déséquilibre glycémique ? La décision est difficile et ne peut être qu'individuelle après une prise en compte de tous les éléments du dossier dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire. En cas d'accident grave, toujours possible, elle exposerait les responsables à des conséquences judiciaires motivées par le non-respect des règles édictées par la HAS.

Pour enrichir cette discussion, il apparaît utile de rappeler les expériences étrangères sortant du cadre traditionnel et réglementaire français de la chirurgie bariatrique. Elles concernent des cas très particuliers, adolescents, préparation à une grossesse, diabétiques en simple surpoids, sujets pré-diabétiques.

- Les adolescents sont de plus en plus victimes d'obésité avec apparition d'un DT2. La prise en charge médicale est bien souvent un échec avec la perspective de voir apparaître des complications sévères. Quelques équipes australiennes et américaines ont publié leur expérience (39,40) mais la rareté des études prospectives avec un suivi à long terme doit inciter à la prudence vis-à-vis de cette indication que l'on ne peut prendre en compte que cas par cas.
- Les sujets de plus de 55 ans représentent le plus fort contingent parmi les diabétiques de type 2 avec un risque important de complications liées à une prise en charge tardive et à un fréquent déséquilibre du diabète. Les données se référant à la chirurgie bariatrique dans cette tranche d'âge sont peu nombreuses, les comorbidités associées au diabète augmentant le risque opératoire. L'anneau gastrique ne donne pas plus de complications que chez les sujets plus jeunes au contraire du GBP. Quelques études ont confirmé le bénéfice des AG ou du GBP sur la perte de poids, la qualité de vie et les comorbidités, sauf pour l'HTA et l'arthrose, avec une réduction des besoins médicamenteux. A cinq ans, la prévalence du diabète passe de 49 % à 19 % dans une étude de Suggerman (41). Les travaux auxquels nous faisons référence sont à court terme et peu d'informations concernent le bénéfice sur la mortalité ainsi que les risques de dénutrition protéique et de carences nutritionnelles risquant d'aggraver une affection intercurrente infectieuse ou cancéreuse plus fréquente chez le sujet âgé.
- La chirurgie métabolique a-t-elle une place dans la prévention des complications de la grossesse chez la femme diabétique ?

Plusieurs études confirment le risque de complications obstétricales et fœtales chez les femmes obèses. Il est mis en évidence le bénéfice obtenu par la chirurgie bariatrique recourant majoritairement au GBP en termes de réduction de ces risques tant pour la mère que pour l'enfant (42) ; l'incidence du diabète gestationnel, des césariennes, de la prématurité ou des retards de croissance est significativement diminuée en comparaison avec des grossesses chez des femmes obèses non opérées. La chirurgie de l'obésité améliore le pronostic pondéral et métabolique des enfants nés de mères ayant, au préalable, subi une intervention bariatrique lorsque on les compare aux enfants de même fratrie nés avant tout acte chirurgical. Il est probable que la réduction pondérale associée à diverses modifications hormonales limite le rôle de facteurs épigénétiques impliqués dans la transmission transgénérationnelle de l'obésité et du diabète.

Ces perspectives sont tempérées par les complications qui peuvent altérer les suites opératoires d'un GBP. La plus grave est l'occlusion par hernie interne. Des troubles digestifs sont fréquents parfois difficiles à rattacher à leur cause. Les carences nutritionnelles sont multiples ; la plus préoccupante est le déficit en folates avec un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Une carence martiale survient chez la

moitié des femmes ayant subi un GBP. L'alimentation au sein exclusive peut être la source de déficit en vitamine B12. Il est actuellement recommandé par la HAS d'éviter une grossesse après chirurgie bariatrique jusqu'à ce que le poids soit stabilisé après une période d'observation de 12 à 18 mois. Il ne faut en aucun cas opérer en cours de grossesse. Un suivi nutritionnel très rigoureux est essentiel pendant la grossesse et après l'accouchement pour éviter les carences en vitamines et micro nutriments.

• Peut-on recourir à la chirurgie chez des patients dont l'IMC est inférieur à 35 Kg/m<sup>2</sup> ?

Une revue de Fried (10) recense 16 études rassemblant 343 sujets (66 % de femmes), 50 % d'entre eux avec un IMC<30. Six d'entre eux avaient un suivi de plus de deux ans. La réduction moyenne de l'HbA1c était de 2,9 % et 80 % des patients n'avaient plus besoin de traitement médicamenteux antidiabétique. La mortalité était de 0,29 % ; 4 à 10 % des sujets avaient eu des complications précoces.

• Peut-on proposer la chirurgie métabolique à des sujets pré-diabétiques ne présentant pas une surcharge pondérale massive (IMC <35) lorsqu'ils ne suivent pas correctement les règles hygiéno diététiques recommandées en cette circonstance ? Quelques rares études (35) font état d'une réduction de l'incidence du diabète mais la durée d'observation est insuffisante et aucune comparaison avec un groupe témoin randomisé ne permet de conclure.

## Conclusion

La chirurgie bariatrique apporte un bénéfice indiscutable dans des situations extrêmes où l'importance de la surcharge pondérale crée un risque vital. L'évolution rapidement favorable des comorbidités et plus particulièrement du diabète de type 2 souvent associé conduit à s'interroger sur la possibilité d'étendre ces interventions à des diabétiques présentant un moindre excès de poids ou à des situations nouvelles n'entrant pas dans les recommandations de la HAS. Les résultats de plusieurs études plaident en faveur de cette attitude. Toutefois, leurs conclusions sont à considérer avec prudence car la plupart n'est pas prospective ni randomisée et manquent d'un recul suffisant. De nombreuses incertitudes concernent les mécanismes en jeu dans l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique, dans la stabilité à long terme du bénéfice obtenu, dans les risques secondaires à diverses complications, dans la qualité de vie et les progrès concernant l'insertion socio professionnelle. Par ailleurs, les diabétiques mal équilibrés par les thérapeutiques conventionnelles sont ceux susceptibles de recourir à la chirurgie métabolique mais également ceux où les résultats de cette chirurgie sont les moins favorables. Une inconnue persiste sur les futurs critères de sélection des sujets à opérer dans le cadre de nouvelles indications. Il est souhaitable de mettre en œuvre des études prospectives randomisées pour éclairer les nouvelles perspectives de la chirurgie métabolique.

## Références

- Couzin J. *Medicine*. Bypassing medicine to treat diabetes. *Science* 2008 ; 320 : 438-40.
- Halimi S. Les enquêtes ENTRED: Des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète. (No thématique), *Bull Epid Hbd* 2009 ; 42-43 : 449-72.
- Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France. *Bull Acad Natl Med*. 2009 ; 193 : 1645-61.
- Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG et al. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville gastric bypass. *Ann Surg* 1987 ; 206 : 316-23.
- Buse JB, Caprios, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 2133-35.
- Buchenwald H, Stok R, Farbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta analysis. *Am J Med* 2009 ; 122 : 248-56.

- Gill RS, Birch DW, Shi X et al. Sleeve gastrectomy and type 2 mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 707-13.
- Schauer R, Kasmay SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *The New Engl J Med* 2012 ; 366 : 1567-76.
- Mingrone G, Panunzi S, DE Gaetano A et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *The New Engl J Med* 2012 ; 366 : 1577-85.
- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI<35kg/m<sup>2</sup>: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010 ; 20 : 776-90.
- Flum DR, Belle SH, King WC et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *The New Engl J Med* 2009 ; 361 : 445-54.
- Willi SM, Martin K, Datko FM et al. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very low caloric diet. *Diab Care* 2004 ; 27 : 348-53.
- Mc Donald KG, Long SD, Swanson MS et al. The gastric by-pass operation reduces the progression and mortality of non-insulin diabetes mellitus. *J Gastro Intest Surg* 1997 ; 1 : 213-20.
- Hickey MS, Pories WJ, Mc Donald KG et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998 ; 227 : 637-43.
- Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastro intestinal surgery. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 2518-25.
- Laferrere B, Teixeira J, Mc Ginty J et al. Incretine levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux en Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2007 ; 30 : 1709-16.
- Olivan B, Teixeira J, Bose M et al. Effect of Weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 948-53.
- Laferrere B, Swerdlow N, Bawa B et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2010 ; 95 : 4072-6.
- Laferrere B, Teixetra J, Mc Ginty J et al. Effect of weight loss by gastric bypass versus hypocaloric diet on glucose and incretine levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2008 ; 93 : 2479-85.
- Burcelin R, Serino M, Calou C. A role for the gut-to-brain GLP dependent axis in the control of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009 ; 9 : 774-52.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE et al. The mechanism of diabetes control after gastro intestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the patho-physiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 741-9.
- Ferranini E, Camastra S, Gastadelli A et al. Beta cell function in obesity: effect of weight loss. *Diabetes* 2004 ; 53 : 526-33.
- Service GJ, Thompson GB, Service FJ et al. Hyperinsulinic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 249-54.
- Meier JJ, Butler AE, Gabasse R et al. Hyperinsulinic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta cell turn over. *Diab Care* 2006 ; 29 : 1554-9.
- Bikman BJ, Zheng D, Pories WJ et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocr Metab* 2008 ; 93 : 4656-63.
- Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraou O et al. Prospective study of the long term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastro Enterol* 2009 ; 135 : 532-40.
- Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraou O et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastro enterol* 2006 ; 130 : 1617-24.
- Burcelin R, Chaho CH, Luche E et al. Les liposaccharides des bactéries et les maladies métaboliques. *Cahiers de Nutrition et Diététique* 2010 ; 45 : 114-21.
- Furet JP, Kong CC, Taj J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery induced weight loss: links with metabolic and low grade inflammation markers. *Diabetes* 2010 ; 59 : 3049-57.
- Troy S, Soty M, Ribeiro L et al. Intestinal neoglucogenesis is a key factor of early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap band in mice. *Cell Metab* 2008 ; 8 : 201-11.
- Mithieux G. New knowledge regarding glucose 6 Phosphatase gene and protein and their roles in the regulation of glucose metabolism. *Europ J Endocrinol* 1997 ; 136 : 137-45.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes and cardio vascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2683-93.
- Kim S, Richards WO. Long term follow up of the metabolic profiles

- in obese patients with type 2 diabetes after Roux en Y bypass. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 1049-55.
34. Kenneth G, Mac Donald JR, Stuart D et al. The gastric bypass reduces the progression and mortality of non-insulin diabetes mellitus. *J Gastro Intest Surg* 1997 ; 1 : 213-19.
  35. Caiazzo R, Arnalsteen L, Pigeyre M et al. Long term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Brit J Surg* 2010 ; 97 : 884-91.
  36. Digiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid-to-long term follow up. *Surg for Obes and related Diseases* 2010 ; 6 : 249-53.
  37. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1 274 cases. *Obes Surg* 2001 ; 11 : 276-80.
  38. Haute Autorité de Santé (HAS) Chirurgie de l'obésité-prise en charge pré et post opératoire du patient. Juin 2009 : <http://www.has-sante.fr>.
  39. Pratt JSA, Lenders CM, Dionne EA et al. Best practice updates for pediatric/adolescents weight loss surgery. *Obesity* 2009 ; 17 : 901-10.
  40. Tsai WS, Inge TH, Burd RS. Bariatric surgery in adolescents. Recent trends in use and hospital outcome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 ; 161 : 217-21.
  41. Sugerma HJ, Demaria EJ, Kellum JM et al. Effects of bariatric surgery in older patients. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 243-47.
  42. Maggard MA et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery. A systematic review. *JAMA* 2008 ; 30 : 2285-96.