

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Equilibre glycémique post-opératoire après *Gastric Bypass* chez 152 patients  
souffrant de diabète de type 2 :**

**Facteurs de risque de non-rémission précoce du diabète**

**Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2012**

**Par Baptiste Clerquin**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur F. Pattou**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur G. Lebuffe**

**Monsieur le Docteur R. Caiazzo**

**Madame le Docteur M. Cordonnier**

**Madame le Docteur G. Dezfoulian**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur R. Caiazzo**

**Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne, Hôpital Huriez, CHRU de Lille**

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
L'OBESITE .....	6
1) <i>Généralités</i> .....	6
2) <i>Place de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité</i> .....	8
3) <i>Différents types d'intervention</i> .....	8
OBESITE ET DIABETE DE TYPE 2.....	9
1) <i>Généralités sur le diabète de type 2</i> .....	9
2) <i>De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique</i> .....	10
3) <i>Nouvelle approche thérapeutique du diabète</i> .....	11
4) <i>Rémission sans guérison</i> .....	12
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	14
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>15</b>
PROTOCOLE .....	15
TECHNIQUE OPERATOIRE .....	16
PRISE EN CHARGE EN HOSPITALISATION.....	19
PRISE EN CHARGE DU DIABETE APRES HOSPITALISATION.....	20
CRITERES D'EVALUATION .....	21
1) <i>Données recueillies relatives au diabète</i> .....	21
2) <i>Données recueillies relatives à l'obésité</i> .....	22
3) <i>Définition de la rémission et de la non-rémission</i> .....	23
ANALYSES STATISTIQUES .....	23
<b>RESULTATS</b> .....	<b>24</b>
STATISTIQUES DESCRIPTIVES .....	24
1) <i>Evolution globale</i> .....	24
2) <i>Evolution du diabète en post-opératoire immédiat</i> .....	26
3) <i>Evolution du diabète chez les patients initialement insulino-requérants</i> .....	29
4) <i>Hypoglycémies post-opératoires</i> .....	32
STATISTIQUES ANALYTIQUES .....	34
1) <i>Recherche de facteurs prédictifs de persistance du diabète à 1 mois</i> .....	34
2) <i>Recherche de facteurs prédictifs de non-rémission précoce pour les patients non-insulino-requérants et chez les patients dont les suites opératoires ont été simples (Score de Clavien &lt;2)</i> 41	
3) <i>Recherche de facteurs prédictifs de l'arrêt ou de la diminution des doses d'insuline en post-opératoire chez les patients initialement insulino-requérants</i> .....	43
4) <i>Recherche de facteurs prédictifs d'hypoglycémies au cours du 1er mois post-opératoire</i> ... 43	
5) <i>Recherche d'un lien de corrélation entre perte de poids et rémission du diabète</i> .....	44
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>49</b>
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>56</b>
<b>RÉFÉRENCES :</b> .....	<b>57</b>

# Introduction

## L'obésité

### 1) Généralités

L'obésité est considérée comme une maladie chronique depuis 1997 par l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle est le reflet d'un déséquilibre entre apports énergétiques et dépenses caloriques et se définit comme un excès de masse grasse pouvant altérer la santé. Sur le plan médical, on parle d'obésité lorsque l'indice de masse corporel (IMC) est supérieur ou égal à  $30 \text{ kg/m}^2$ .

On distingue 3 stades de gravité de l'obésité : obésité modérée pour un IMC entre 30 et  $34,9 \text{ kg/m}^2$  (classe I), obésité sévère pour un IMC entre 35 et  $39,9 \text{ kg/m}^2$  (classe II) et obésité très sévère au-delà de  $40 \text{ kg/m}^2$  (classe III). Le passage au stade de sévérité supérieure augmente la mortalité de 30% [1].

Le nombre de cas a doublé en 30 ans si bien que l'on parle d'une réelle pandémie. En 2008, selon l'OMS, plus d'un adulte sur dix dans le monde était obèse. Elle est le 5<sup>e</sup> facteur de risque de décès au niveau mondial [2]. L'obésité arrive de plus en plus tôt, on recense plus de 40 millions d'enfant de moins de 5 ans en surpoids augmentant leur risque de devenir obèse une fois adulte et donc de décès prématuré [3].

La 5<sup>e</sup> enquête épidémiologique Obépi-Inserm [4] sur un échantillon représentatif de la population française publiée en 2009 retrouve une augmentation relative moyenne de 5,9% par an de nouveaux cas depuis 12 ans. Près de 32% de la population est en

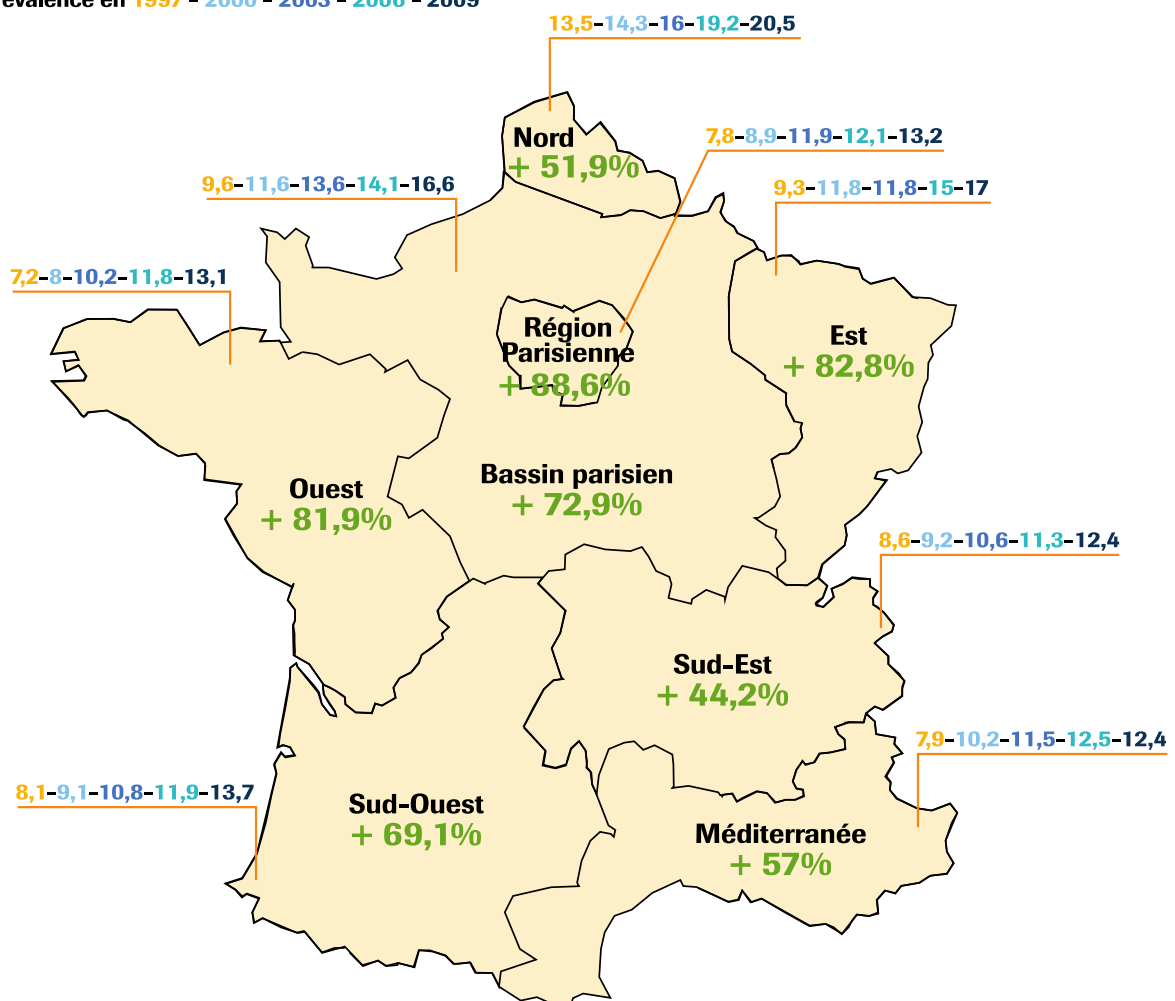
surpoids et 14,5% des français ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. En extrapolant à l'ensemble de la population française, le nombre d'obèses en 2009 s'élèverait à 6 500 000.

L'obésité est un problème de santé publique majeur représentant 2 à 7% des dépenses totales de santé dans les pays industrialisés d'autant plus que l'IMC moyen des français a dépassé la barre des 25 kg/m<sup>2</sup> (25,3 kg/m<sup>2</sup>).

A l'échelle régionale, le Nord-Pas-De-Calais est depuis 12 ans la région la plus touchée par l'obésité avec une prévalence à 20,5% en 2009 (Figure 1).

**Evolution de la prévalence entre 1997 et 2009**

Prévalence en 1997 - 2000 - 2003 - 2006 - 2009



**Figure 1.** Prévalence de l'obésité et son évolution depuis 1997 [4].

## 2) Place de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité

La Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place en 2009 des recommandations précises sur la prise en charge chirurgicale de l'obésité en France. Celle-ci est envisageable chez des patients :

- « avec un IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou avec un IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  associée à une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie »
- « en 2<sup>o</sup> intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois ».

En Grande Bretagne, la National Institute for Health and Clinical Excellence, recommande la prise en charge chirurgicale en première intention pour les patients dont l'IMC est supérieur à  $50 \text{ kg/m}^2$  [5].

## 3) Différents types d'intervention

De nombreuses interventions chirurgicales ont été décrites alliant les 2 mécanismes de base de la chirurgie bariatrique : la restriction et la malabsorption. A l'heure actuelle, 3 interventions sont pratiquées de façon courante en France par voie coelioscopique : le cerclage gastrique, la gastrectomie longitudinale (*sleeve gastrectomy*) et le court-circuit gastrique (ou *gastric bypass*, GBP). Un choix éclairé quant à la technique retenue est laissé au patient.

De ces 3 interventions, seul le GBP agit à la fois sur les 2 mécanismes en créant une restriction par la création d'une petite poche gastrique et une malabsorption alimentaire en réalisant un court-circuit de l'estomac restant (ou estomac exclu) et du duodénum et en empêchant les sucs gastriques, biliaires et pancréatiques de

participer à la digestion des aliments ingérés sur une longueur d'environ 1m50 d'intestin grêle.

Dans leur revue de la littérature, Franco et al. retrouvent une perte de poids plus importante et plus maintenue dans le temps pour le GBP et la sleeve gastrectomy que pour l'anneau gastrique [6] comme l'avait rapporté la SOS Study [7]. Mais ces résultats sont à contrebalancer avec un taux de morbidité péri-opératoire faible et un taux de mortalité quasi nulle pour l'anneau gastrique.

## Obésité et diabète de type 2

Ce sont 2 pathologies étroitement liées. 20 % des obèses souffrent de diabète de type 2 [8] et 80% des diabétiques à travers le monde sont obèses. Par ailleurs, l'obésité est la première cause de diabète avec « *44% de la charge du diabète* » imputable à l'obésité [2].

### 1) Généralités sur le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie chronique ayant pour base l'insulino-résistance associée à plus ou moins long terme à une relative insulino-dépendance par dysfonctionnement progressif des cellules  $\beta$ . Tout comme l'obésité, il est également en constante augmentation à l'échelle mondiale. Cette évolution est à mettre en relation, au moins en partie, avec l'augmentation du surpoids et de l'obésité responsables d'une augmentation de l'insulino-résistance.

Selon l'American Diabetes Association [9], les critères de diagnostic du diabète sont :

- une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6,5%,
- ou une glycémie à jeun (pas de prise calorique 8h avant la prise de sang) supérieure ou égale à 1,26 g/L,
- ou une glycémie 2h après hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) correspondant à une prise de 75 g de glucose dissous dans de l'eau supérieure ou égale à 2 g/L,
- ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L associée à des signes typiques d'hyperglycémie.

Dans l'algorithme thérapeutique du diabète, la prise en charge chirurgicale est à présent bien définie lorsque l'IMC est supérieure à 35 kg/m<sup>2</sup>.

## 2) De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique

Le traitement chirurgical de l'obésité permet une diminution majeure de la mortalité à long terme [10]. Après GBP, la mortalité est diminuée de 40% toutes causes confondues et de 92% concernant les décès dus au diabète.

Considérée depuis toujours comme une maladie inexorablement évolutive accompagnée d'un dysfonctionnement progressif des cellules  $\beta$ , la conception du diabète a été complètement revue depuis les années 80 avec la description inattendue de rémissions du diabète secondaire à la réalisation d'un GBP [11].

Certes, la perte de poids attendue par l'ensemble des interventions de chirurgie bariatrique favorise la diminution de l'insulino-résistance périphérique. Mais il a rapidement été décrit que les interventions telles que le GBP amélioreraient

l'homéostasie du glucose bien avant une perte de poids significative contrairement aux interventions purement restrictives [12].

Depuis, son effet bénéfique est bien établi et la compréhension du mécanisme de cette amélioration très rapide fait l'objet de nombreux sujets de recherche.

Lors de leur méta-analyse de 2009, Buchwald et al. [13] décrivent une rémission du diabète chez 78% des patients opérés tous types de montages confondus et une amélioration et/ou rémission du diabète chez 86,6% des patients. La rémission est meilleure pour le GBP (80,3%) par rapport à l'anneau gastrique (56,7%).

Enfin, Carlsson et al. ont récemment publié un article dans le cadre de la SOS Study rapportant une efficacité supérieure de la chirurgie bariatrique dans la prévention du diabète de type 2 chez les patients obèses par rapport à une prise en charge nutritionnelle standard [14].

### 3) Nouvelle approche thérapeutique du diabète

Dans les années 90, Pories et al décrivent le diabète comme une pathologie chirurgicale (« *surgical disease* ») [15] ou évoquent la chirurgie comme le traitement le plus efficace pour la prise en charge du diabète (« *the most effective therapy* ») [16]. A présent, le GBP devient un traitement à part entière du diabète [17]. Même si les indications actuelles s'appliquent aux patients obèses avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, plusieurs publications tendent à élargir les indications pour les patients dont l'IMC est inférieurs à 35 kg/m<sup>2</sup> chez qui on retrouve une rémission du diabète dans 85% des cas avec une morbidité acceptable et une mortalité faible (0,29%) [18]. Parallèlement, l'International Diabetes Federation a publié en 2011 un consensus sur la place de la chirurgie bariatrique dans le traitement du diabète de type 2. Elle



classe le groupe des obèses de type 1 comme éligible au traitement chirurgical sous certaines conditions [19] à savoir :

- un diabète déséquilibré ( $HbA1c > 7,5\%$ )
- malgré un traitement conventionnel maximal optimal
- en cas d'augmentation du poids
- ou en présence d'autres comorbidités pouvant être améliorées par la perte de poids, après échec des traitements conventionnels (notamment hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil).

#### 4) Rémission sans guérison

On observe une normalisation de l'HbA1c et de la glycémie à jeun associée à l'arrêt du traitement anti-diabétique après GBP dans 80% des cas [13]. Toutefois, on remarque une réapparition du diabète plusieurs années après l'intervention si bien que l'on ne peut parler que de rémission. Par exemple, la SOS Study révèle une rémission du diabète à 2 ans de 72% après chirurgie bariatrique tous types d'intervention confondus et de 36% à 10 ans.

Plusieurs facteurs sont mis en causes pour expliquer l'échec de rémission du diabète comme une perte de poids trop faible, un régime non adapté avec une proportion importante d'aliments riches, une mauvaise compliance du patient à son régime ou à la réalisation d'exercice physique, un diabète ancien et longtemps mal contrôlé, un BMI pré-opératoire bas, un défaut technique de l'intervention réalisant une poche gastrique trop grande et un diabète de type LADA [20].

Aucune recommandation n'a été publiée concernant la prise en charge médicale post-opératoire du diabète et la poursuite ou l'arrêt des traitements antidiabétiques. Les principes de base sont de ne pas vouloir aller trop vite dans la rémission du diabète pour éviter tout risque d'hypoglycémie et donc de diminuer de façon importante toutes les thérapeutiques risquant d'entraîner des hypoglycémies (insulinothérapie, sulfamides hypoglycémifiants). Une surveillance quotidienne des glycémies capillaires est donc nécessaire au décours de l'intervention [21].

## Objectifs de l'étude

En 30 ans, le nom de chirurgie bariatrique a évolué pour devenir de plus en plus celui de chirurgie métabolique. Sa place est bien définie pour la prise en charge des obèses diabétiques que les anglophones appellent « *diabesity* ». Mais le devenir immédiat des patients après l'intervention quant à leur diabète est incertain puisque que tous évoluent différemment avec parfois des rémissions très précoces quelques jours après l'intervention et d'autres beaucoup plus tardives et progressives. Leur prise en charge diabétologique est donc différente et ne peut être complètement standardisée.

L'objectif de ce travail a donc été d'évaluer les résultats précoces (1 mois) du GBP chez les diabétiques sur le plan de l'équilibre glycémique et de trouver des facteurs prédictifs de non-rémission précoce du diabète afin d'aider à l'amélioration de la prise en charge diabétologique des patients en post-opératoire immédiat.

# Matériel et méthode

## Protocole

Il s'agit d'une étude bicentrique rétrospective portant sur 152 patients consécutifs (Figure 2), diabétiques de type 2, opérés d'un GBP entre janvier 2009 et décembre 2011 dans le service de Chirurgie Générale et Endocrinienne du CHRU de Lille et dans le service de Chirurgie Digestive du Centre Hospitalier de Valenciennes après un an de suivi nutritionnel.

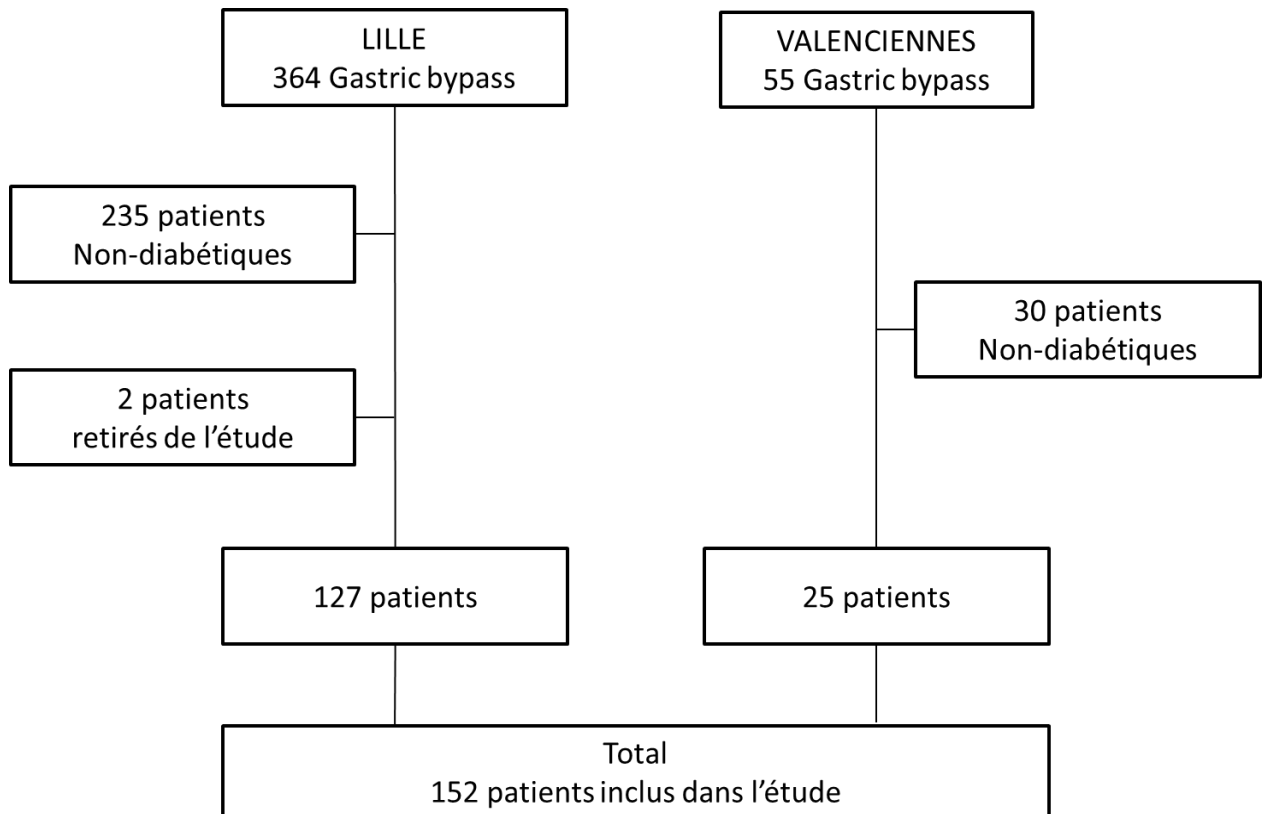
Sur 364 patients opérés d'un GBP à Lille, on retrouvait 129 diabétiques de type 2 dont 2 ont été retirés de l'étude pour manque de données. A Valenciennes, 25 patients étaient diabétiques sur les 55 GBP réalisés dans ce 2<sup>e</sup> centre.

Les 127 patients opérés à Lille faisaient partie de la Lille Cohorte Study, qui recueille de façon prospective des données cliniques et biologiques en pré- et post-opératoire chez tous les patients suivis pour chirurgie bariatrique dans le service et 102 patients faisaient partie de l'étude ABOS dont le protocole a été approuvé par le comité de protection des personnes et l'AFSSAPS. Le consentement éclairé a été recueilli chez l'ensemble de ces participants.

Un patient était étiqueté diabétique en cas de diabète préalablement connu ou de thérapeutique anti-diabétique en cours ; mais le diagnostic pouvait être fait lors du bilan pré-opératoire selon les critères de l'American Diabetes Association en cas de :

- HbA1c  $\geq$  6,5 %,
- Glycémie à jeun  $\geq$  1,26 g/L (7 mmol/L),
- Glycémie 2h après hyperglycémie par voie orale  $\geq$  2 g/L (11,1 mmol/L).

Le suivi post-opératoire est réalisé à 1 mois, 3 mois, 6 mois et un an pour la première année puis à 2 ans, 5 ans et enfin tous les 5 ans.



**Figure 2.** Organigramme représentant la répartition des patients de l'étude

### Technique opératoire

L'intervention réalisée pour l'ensemble des patients de l'étude était standardisée. Il s'agissait d'un GBP coelioscopique selon la technique de Lönroth [22].

La première étape est la réalisation d'une petite poche gastrique d'environ 30mL par section-agrafage mécanique de l'estomac (Figure 5a et 5b). Puis afin de réaliser le

rétablissement de la continuité digestive une 1<sup>ère</sup> anastomose gastro-jéjunale est réalisée entre la poche gastrique et la 2<sup>e</sup> anse jéjunale (soit à environ 60 cm de l'angle de Treitz) (Figure 6). Enfin, une seconde anastomose jéuno-jéjunale réalise le pied de l'anse à 1m50 de la précédente anastomose. La technique de Lönroth consiste à réaliser la seconde anastomose dans la région sus-mésocolique. La première anastomose est réalisée en oméga en pré-colique. La 2<sup>e</sup> anastomose, latéro-latérale entre l'anse jéjunale préalablement ascensionnée et une seconde anse située à 1m50, est réalisée juste en aval de l'anastomose gastro-jéjunale (Figure 7). Enfin une section-agrafage du jéjunum entre les 2 anastomoses (Figure 8) permet de créer un montage en Y comprenant une anse alimentaire d'1m50 qui rejoint une anse biliaire de 60 cm pour former l'anse commune. L'ensemble des anastomoses est réalisé à l'aide de pinces mécaniques. Les brèches inter-mésentérique-mésentérique et mésentérico-mésocolique sont refermées par des surjets de fils résorbables (Figure 9). Le drainage n'est pas systématique. Enfin, la sonde vésicale ainsi que la sonde naso-gastrique sont retirées en fin d'intervention.

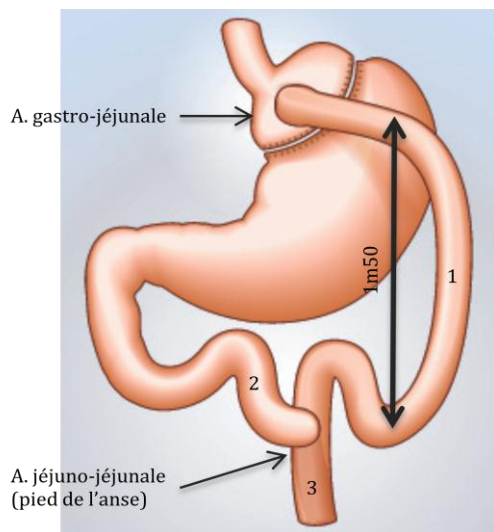


Figure 3. Schéma du GBP.  
 (1 : anse alimentaire. 2 : anse biliaire.  
 3 : anse commune)

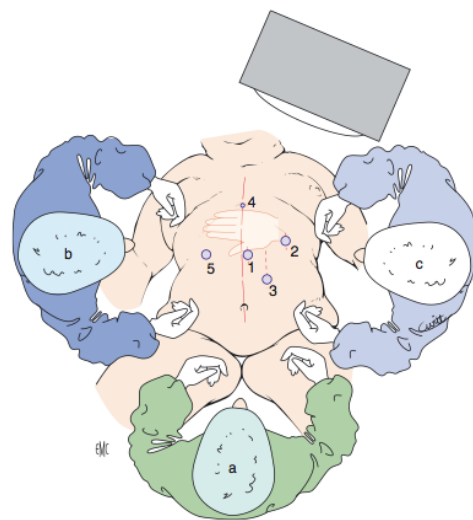


Figure 4. Position des trocarts

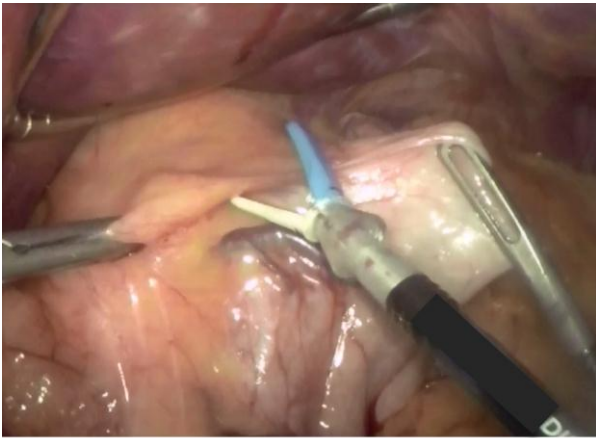


Figure 5a. Libération de la petite courbure de l'estomac, 6 cm sous l'œsophage



Figure 5b. Création de la poche gastrique

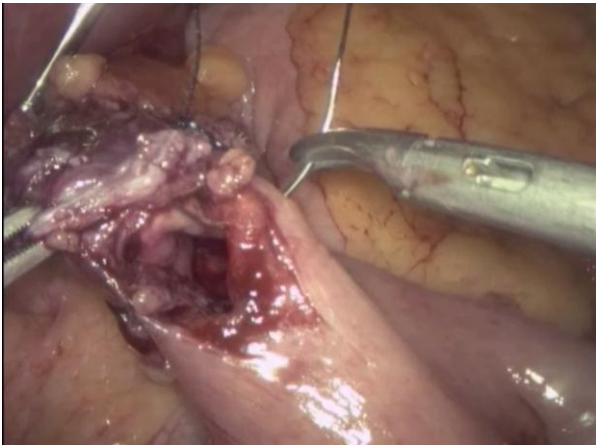


Figure 6. Anastomose gastro-jéjunale



Figure 7. Anastomose jéjuno-jéjunale

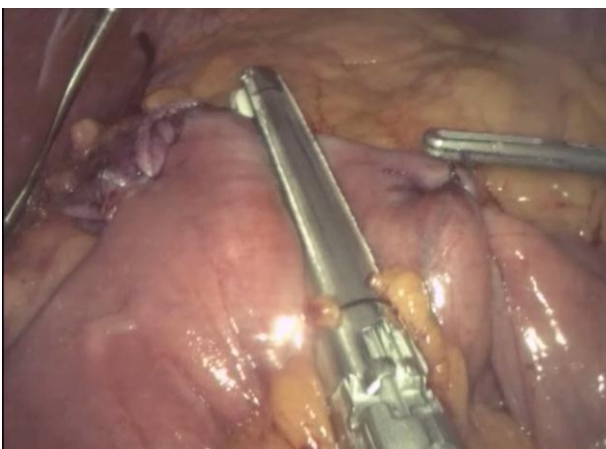


Figure 8. Section du grêle entre les 2 anastomoses



Figure 9. Fermeture des brèches méésentériques (espace de Petersen)

## Prise en charge en hospitalisation

Les patients étaient hospitalisés la veille de l'intervention (J-1). La Metformine était arrêtée 48h auparavant. Les autres antidiabétiques oraux (ADO) étaient arrêtés la veille de l'intervention. Concernant l'insulinothérapie, on maintenait l'injection d'insuline lente le soir à J-1. On mettait parallèlement en route un protocole de rattrapage par injection d'insuline en sous-cutané en fonction de la glycémie capillaire. Chez certains patients très insulino-requérants avec un déséquilibre glycémique à l'entrée dans le service, une insulinothérapie continue par seringue autopulsée (SAP) pouvait être mise en route avant l'intervention. Lors de l'intervention, aucun traitement insulinique n'était réalisé pour éviter la survenue d'hypoglycémies sévères pouvant passer inaperçues.

Dès le retour de la salle de réveil, une SAP d'insuline était installée et devait être démarrée au delà d'un seuil glycémique défini par l'anesthésiste (entre 1,5 et 1,8 g/L). Dès lors, l'ajustement des doses d'insuline horaire devait être réalisé selon le protocole suivant :

- Glycémie de 0,8 à 1,2 g/L : 1 UI/h soit 1mL/h,
- Glycémie de 1,2 à 1,8 g/L : 2 UI/h soit 2 mL/h,
- Glycémie de 1,8 à 2,2 g/L : 3 UI/h soit 3 mL/h,
- Glycémie de 2,2 à 3 g/L : 4 UI/h soit 4 mL/h,
- Glycémie de 3 g/L : 5 UI/h soit 5 mL/h.



En cas de diabète sévère avec doses d'insuline pré-opératoire très importante, les doses du protocole pouvaient être multipliées par 2, 3 voire 4.

Parallèlement le patient était perfusé par 2L de Polyionique isotonique les 1<sup>ères</sup> 24h puis par 1 à 1,5 L de Polyionique isotonique les jours suivants jusqu'à reprise de l'alimentation.

Le patient bénéficiait d'un contrôle radiologique (transit oeso-gastro-jéjunal) le lendemain de l'intervention (J1). En cas de normalité de l'examen, le patient pouvait boire de l'eau et l'alimentation était reprise progressivement dès le 2<sup>e</sup> jour post-opératoire (J2). Une consultation auprès de la diététicienne était réalisée dans le service afin de rappeler les modalités du régime mixé à conserver pendant le premier mois. Le retour à domicile était possible aux alentours du 4<sup>e</sup> jour post-opératoire.

### Prise en charge du diabète après hospitalisation

Aucun protocole de suivi n'est réalisé dans le service. La prise en charge post-opératoire est laissée à l'endocrinologue du patient à qui il convient d'équilibrer le traitement au fur et à mesure des semaines ou mois suivant l'intervention. Par ailleurs, les recommandations du service sont habituellement de proposer le schéma suivant :

- 1) Surveillance glycémique pluri-quotidienne à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire
- 2) Arrêt des analogues du GLP1 ou des inhibiteurs de DPP4

- 3) Reprise des antidiabétiques oraux n'entraînant pas d'hypoglycémies, reprise différée de la metformine
- 4) Diminution de la posologie des antidiabétiques oraux pouvant entraîner des hypoglycémies par 2
- 5) Concernant l'insulinothérapie, division par 2 des doses d'insuline lente, arrêt de l'insuline rapide qui pourra être reprise en fonction de la surveillance glycémique

En cas de déséquilibre important, une courte hospitalisation en endocrinologie était réalisée avant la sortie du patient.

### Critères d'évaluation

Pour chaque patient, ont été recueillies des données cliniques et biologiques concernant l'évolution pondérale et du diabète lors du bilan pré-opératoire (M0) qui a lieu en moyenne 6 à 8 semaines avant l'intervention, en post-opératoire immédiat au décours de l'intervention et lors des bilans post-opératoires réalisés en hospitalisation de courte durée à 1 mois (M1) et 3 mois (M3).

#### 1) Données recueillies relatives au diabète

<b>Table 1a.</b> Données pré-opératoires	
Données cliniques	Données biologiques
- Ancienneté du diabète (du diagnostic à l'intervention)	- Glycémie à jeun
- Traitement pré-opératoire (ADO, insuline, incrétines)	- Glycémie 2h après HPO
- Dose d'insuline (UI et UI/kg)	- HbA1c
	- C-peptide à jeun et 2h après HPO

ADO, Anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale

Le C-peptide à jeun qui était relevé chez 82 patients permettait le calcul via l'Homeostasis Model Assessment (HOMA) de l'insulino-resistance (HOMA-IR), de la sécrétion d'insuline (HOMA-B) et de la fonction des cellules  $\beta$  appelé « *disposition index* » (HOMA-BS).

**Table 1b.** Données au décours de l'intervention

Données cliniques	Données biologiques
- Insulinothérapie post-opératoire*	- Glycémies capillaires post-opératoires
- Reprise de l'alimentation et des traitements antidiabétiques	
- Dose d'insuline (UI et UI/kg) à la sortie d'hospitalisation	
* dose totale cumulée (insuline en SAP et insuline lente et rapide en injection sous-cutanée)	

Le relevé des glycémies capillaires toutes les 3 heures permettait la création d'une courbe de variation horaire de la glycémie et le calcul de l'aire sous la courbe pour les 72 heures post-opératoires (AUC 72h).

**Table 1c.** Données post-opératoires

Données cliniques	Données biologiques
- Survenue d'hypoglycémies*	- Glycémie à jeun
- Traitement antidiabétique	- HbA1c
- Dose d'insuline (UI et UI/kg)	
* sur demande au patient	

## 2) Données recueillies relatives à l'obésité

La taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) étaient relevés pour chaque patient lors de la consultation pré-opératoire puis surveillés lors des consultations post-opératoires avec calcul de la perte de poids et du pourcentage d'excès de poids perdu (EWL%).

### 3) Définition de la rémission et de la non-rémission

A 1 mois, la rémission précoce du diabète était définie comme une glycémie à jeun strictement inférieure à 7 mmol/L ou 1,26 g/L associée à l'absence de traitement antidiabétique. Concernant la non-rémission, l'absence d'un seul de ces critères suffisait.

### Analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel NCSS 2007. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) pour les variables continues lorsque leur distribution suit une loi normale et sous forme de médiane suivi de l'écart interquartile (EIQ) dans le cas contraire. Pour les variables nominales, les résultats sont exprimés en nombre de patients et pourcentage.

Les analyses univariées ont été réalisées pour les variables continues par un test T si leur distribution suivait une loi normale ou par un test U de Mann Whitney dans le cas contraire. Les comparaisons de fréquence pour les variables nominales ont été réalisées à l'aide d'un test de  $\chi^2$ . On parlait de significativité en cas de  $p < 0,05$ .

Les analyses multivariées par régression logistique pas à pas, incluaient les variables avec  $p < 0,05$  et permettaient d'exclure progressivement les variables n'apparaissant plus comme significatives.

Les graphiques illustrant les variations dans le temps de différents paramètres sont exprimés selon la moyenne  $\pm$  Intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

# Résultats

## Statistiques descriptives

### 1) Evolution globale

Le suivi a été possible en pré-, per- et post-opératoire chez l'ensemble des 152 patients de l'étude. L'âge moyen était de 46,7 ans avec un IMC moyen à 47,7. Les poids extrêmes de la cohorte sont de 81 et 142 kg. Les patients de Valenciennes et de Lille étaient comparables en âge, poids, IMC et sex ratio. Concernant la prise en charge du diabète, on retrouvait une différence significative avec un nombre de patient plus important sous ADO ou sous Incrétines à Valenciennes ; à l'inverse, on retrouvait plus de patients sous régime seul à Lille qu'à Valenciennes. L'ensemble des caractéristiques initiales des patients est reporté sur la table 2.

**Table 2.** Caractéristiques des patients

	Lille (n=127)	Valenciennes (n=25)	<i>p</i>	Total (n=152)
AGE (années) moy. ± DS	46,5 ± 9,2	48,2 ± 7,8	0,38	46,7 ± 9
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) moy. ± DS	48,1 ± 7,8	45,5 ± 5,3	0,12	47,7 ± 7,5
Poids (kg) moy. ± DS	136,4 ± 26,7	127,6 ± 19,4	0,14	135 ± 25,9
Sex Ratio (H/F)	0,57	0,92	0,24	0,6
Ancienneté du diabète (années) moy. ± DS	6,1 ± 7,2	6,9 ± 1,4	0,22	5,7 ± 7,2
Traitement par ADO, n. (%)	97 (76,4)	25 (100)	<b>0,006</b>	122 (80,3)
Traitement par Insuline, n. (%)	29 (22,8)	4 (16)	0,45	33 (21,7)
Traitement par Incrétines, n. (%)	23 (18,1)	12 (48)	<b>0,001</b>	35 (23)
Pas de traitement, n. (%)	28 (22)	0 (0)	<b>0,009</b>	28 (18,4)

DS, déviation standard. n, nombre de patients. T-test et test du X<sup>2</sup>.

L'évolution des paramètres glycémiques (Table 3) est satisfaisante avec une amélioration franche des glycémies à jeun avec une moyenne à 1 mois de  $6,7 \pm 1,8$  mmol/L contre  $8,2 \pm 2,7$  mmol/L en pré-opératoire. L'hémoglobine glyquée à 3 mois reflète également un bon équilibre glycémique depuis l'intervention passant de  $7,6 \pm 1,6$  % à  $6,3 \pm 1$ %.

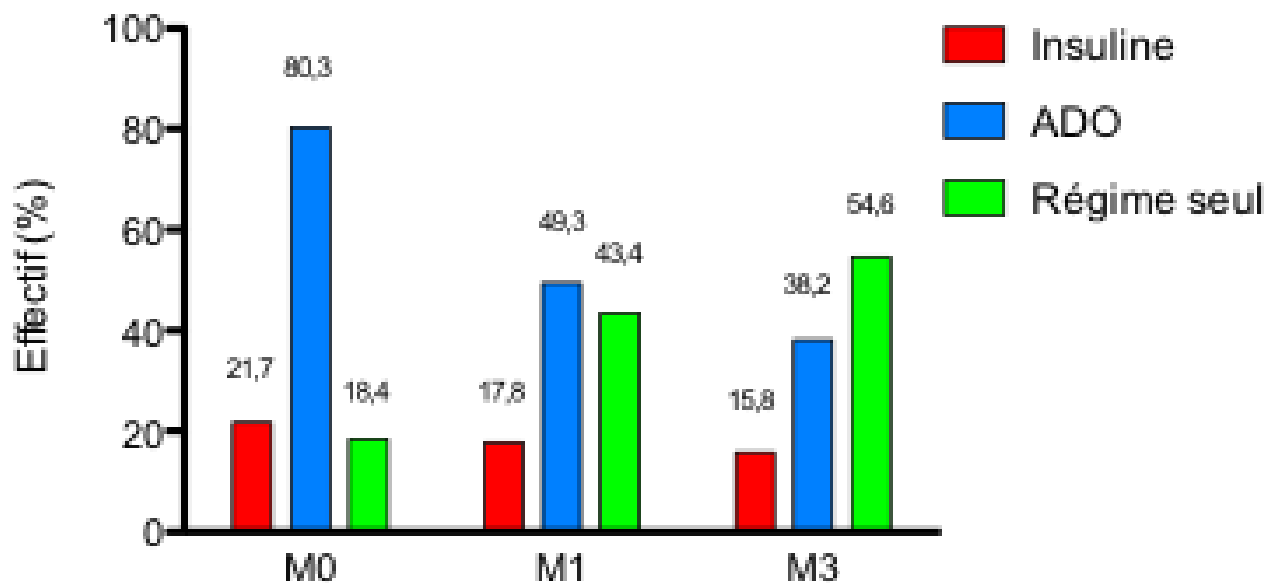
Concernant le résultat pondéral précoce (Table 3), on observe des pertes d'excès de poids de  $21,2 \pm 8$  % à 1 mois et de  $37,2 \pm 12,4$  % à 3 mois correspondant à une diminution de l'IMC initial de 16,6% à 3 mois. On remarque une grande variabilité interindividuelle concernant la perte de poids. Elle peut aller de 2 à 36 kg à 1 mois et de 7 à 53 kg à 3 mois et ce, malgré l'uniformité de la technique chirurgicale.

**Table 3.** Evolution pondérale et des paramètres glycémiques

	M0	M1	M3
Glycémie à jeun (mmol/L) moy. $\pm$ DS	$8,2 \pm 2,7$	$6,7 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,7$
HbA1c (%) moy. $\pm$ DS	$7,6 \pm 1,6$	$6,5 \pm 1$	$6,3 \pm 1$
Glycémie 2h après HPO (mmol/L) moy. $\pm$ DS	$13,0 \pm 4,6$	<i>non réalisé</i>	$8,0 \pm 4$
Poids (kg) moy. $\pm$ DS	$135 \pm 25,9$	$122,2 \pm 23,9$	$112,6 \pm 22,8$
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moy. $\pm$ DS	$47,7 \pm 7,5$	$43,2 \pm 7$	$39,8 \pm 6,7$
Perte de poids (kg) moy. $\pm$ DS		$12,8 \pm 5$	$22,4 \pm 7,1$
Perte de poids (%) moy. $\pm$ DS		$9,5 \pm 3,1$	$16,6 \pm 4,3$
EWL% moy. $\pm$ DS		$21,1 \pm 8$	$37,2 \pm 12,4$

DS, déviation standard. IMC, indice de masse corporelle.  
EWL%, pourcentage d'excès de poids perdu.

L'ensemble des traitements antidiabétiques est rapidement simplifié et diminué (Figure 10). 43,4 % des patients ne prennent aucun traitement visant à réguler leur glycémie à 1 mois. Le nombre de patients sous ADO chute de plus de 30%. Le nombre de patients sous insuline diminue également de façon significative à 1 mois et 3 mois mais cette diminution est bien moins franche passant de 21,7% à 17,8% à 1 mois et à 15,8% à 3 mois (Table 4).



**Figure 10.** Evolution des traitements antidiabétiques

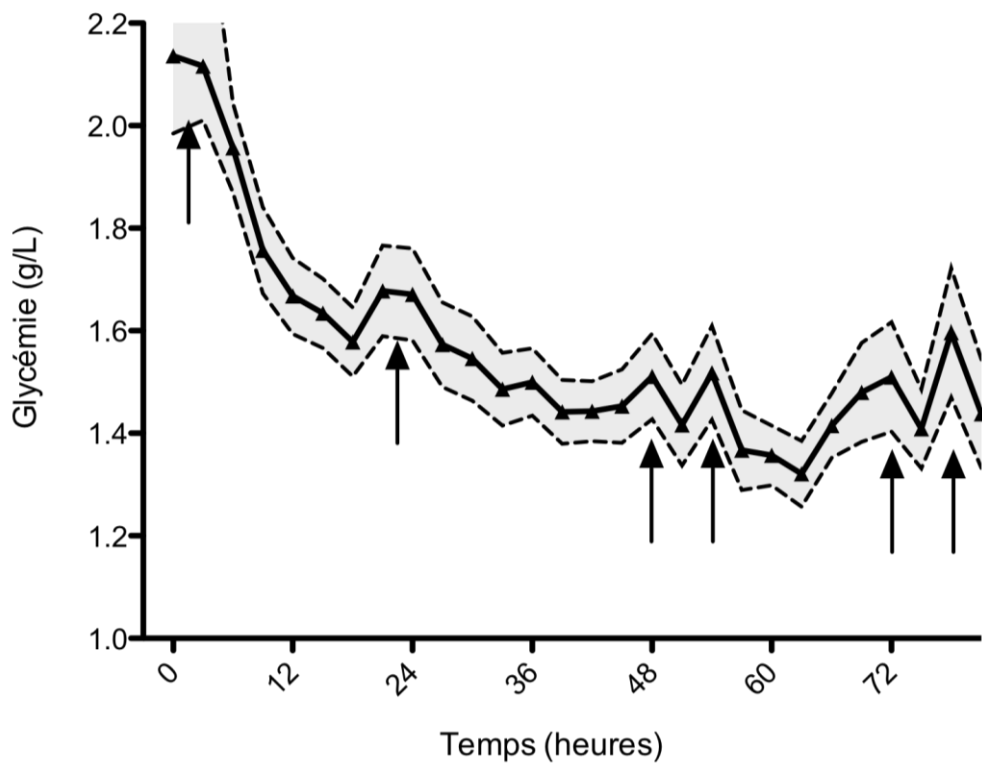
**Table 4.** Evolution des traitements antidiabétiques en pré- et post-opératoire

	M0	M1	<i>p</i>	M3	<i>p</i>
ADO, n (%)	122 (80,3%)	75 (49,3 %)	<0,001	58 (38,2%)	<0,001
Insuline, n (%)	33 (21,7%)	27 (17%)	<0,001	24 (15,8%)	<0,001
Régime seul, n (%)	28 (18,4%)	66 (43,4 %)	<0,001	83 (54,6%)	<0,001

ADO, anti-diabétiques oraux. N, nombre de patients. Test du  $\chi^2$ .

## 2) Evolution du diabète en post-opératoire immédiat

Les glycémies capillaires réalisées toutes les 3h dès le retour du bloc opératoire ont été relevées pour l'ensemble des patients. Les doses quotidiennes d'insuline ont été relevées pour l'ensemble des 127 patients opérés au CHRU de Lille.



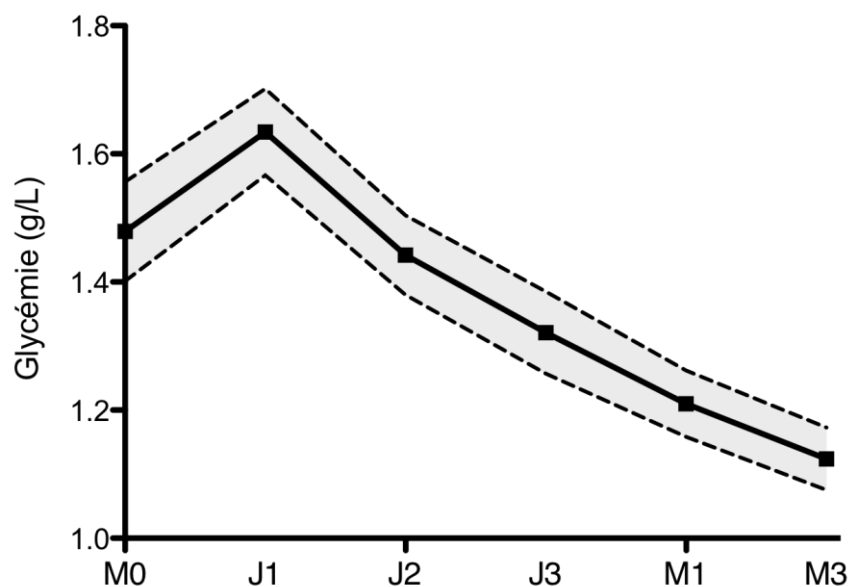
**Figure 11.** Evolution de la glycémie capillaire dès le retour du bloc opératoire (moy ± IC 95%)

L'évolution moyenne de la glycémie est reportée sur le graphique ci-dessus (Figure 11) qui met en évidence un pic hyperglycémique très important immédiatement après l'intervention à 2,13 g/L rapidement corrigé correspondant au stress post-opératoire et favorisé par l'absence d'insulinothérapie per-opératoire. Le second pic à moins de 24h de l'intervention est moins élevé, nous n'avons pas trouvé l'explication physiologique à cette hyperglycémie qui apparaît aussi bien chez les patients de Lille que chez les patients de Valenciennes. Il survient peu de temps après la réalisation du TOGJ mais le laboratoire commercialisant le produit de contraste utilisé a confirmé l'absence d'excipient pouvant augmenter la glycémie. Ce pic pourrait être mis sur le compte d'un arrêt



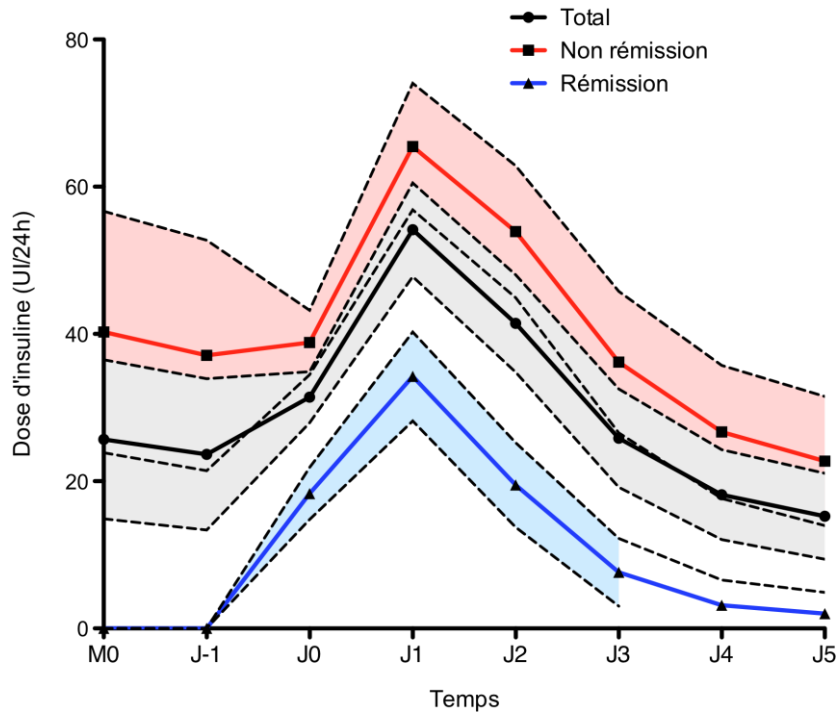
précoce du traitement insulinique chez certains patients. Enfin, on peut remarquer au 2<sup>e</sup> puis au 3<sup>e</sup> jours post-opératoires 2 pics successifs aux alentours de 1,51 g/L, correspondant aux repas, débutés progressivement dès le 2<sup>e</sup> jour.

La glycémie à jeun moyenne diminue après GBP dès la période postopératoire immédiate (Figure 12) avec au 3<sup>e</sup> jour un taux moyen à 1,32 g/L et qui continue de diminuer progressivement lors des contrôles post-opératoires.



**Figure 12.** Evolution de la glycémie à jeun (moy.  $\pm$  IC 95%).

Concernant l'évolution de l'insulinothérapie moyenne journalière durant l'hospitalisation (Figure 13), on constate un pic d'insulinothérapie à cheval entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> jour post-opératoire à  $54 \pm 36$  UI/24h mais les différences entre les sujets sont très importantes avec une quantité d'insuline en pré-opératoire pouvant aller de 0 à 410 UI/24h (Table 5).



**Figure 13.** Evolution dans le temps de l'insulinothérapie moyenne journalière (moy. ± IC 95%)

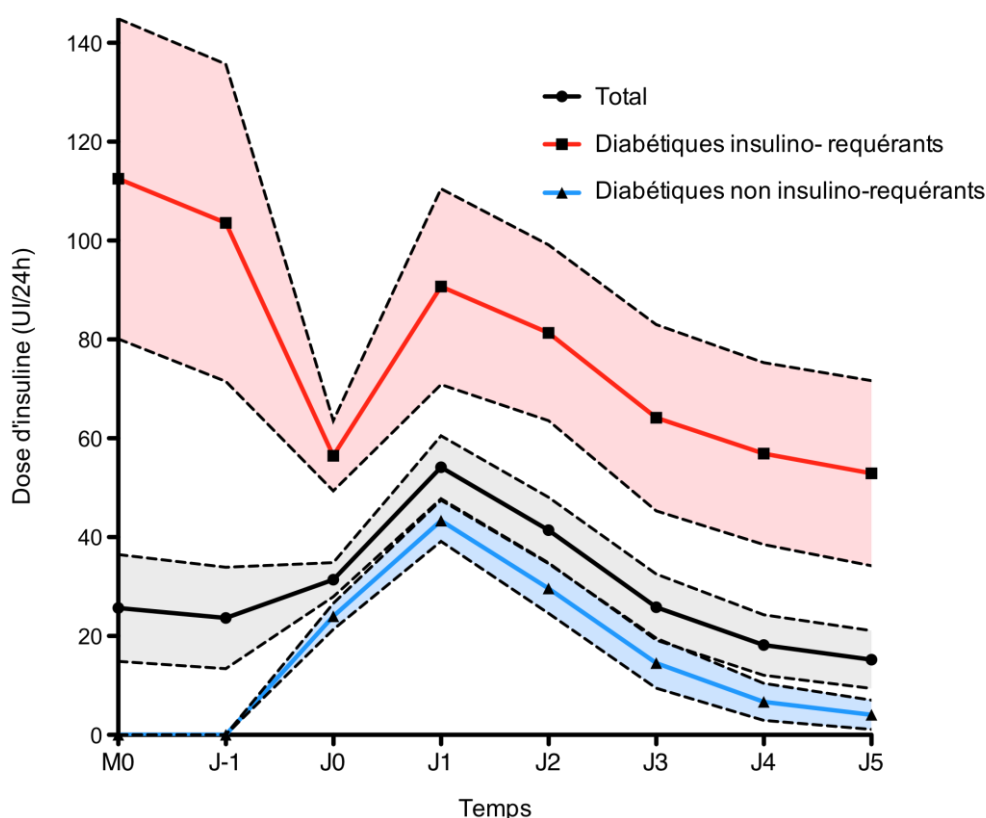
<b>Table 5.</b> Evolution des traitements antidiabétiques en pré- et post-opératoire					
	J-1	J0	J1	J2	J3
Dose d'insuline (UI/24h), moy. ± DS	24 ± 59	31 ± 20	54 ± 36	41 ± 38	26 ± 38
Valeurs extrêmes (UI/24h)	0 – 410	0 – 112	0 – 269	0 – 211	0 – 208
DS, déviation standard					

### 3) Evolution du diabète chez les patients initialement insulino-requérants

Il n'y a pas de différence entre les patients initialement insulino-requérant et les patients non insulino-requérant en terme d'évolution pondérale précoce (Table 6).

<b>Table 6.</b> Différence concernant l'évolution pondérale entre patients sous Insuline et patients sans Insuline en pré-opératoire						
	M1 Poids	IMC	EWL%	M3 Poids	IMC	EWL%
<i>p</i>	0,11	0,24	0,41	0,23	0,42	0,79
IMC, indice de masse corporelle. EWL%, pourcentage d'excès de poids.						

Par contre, même si l'on ne retrouve qu'un seul patient initialement insulino-requérant en rémission précoce, on remarque une diminution importante des doses d'insuline quotidienne chez ces patients au diabète déjà très évolué dès la sortie d'hospitalisation (Table 7). Les doses d'insuline quotidiennes moyennes diminuent de plus de 50% à la sortie d'hospitalisation (53,4%) et de 60% au premier mois post-opératoire.



**Figure 14.** Evolution dans le temps de l'insulinothérapie moyenne journalière (UI/24h ± IC 95%)

<b>Table 7.</b> Evolution de l'insulinothérapie chez les patients initialement insulino-requérants					
	M0	Sortie d'hospitalisation	<i>p</i>	M1	<i>p</i>
Patients sous Insuline Total d'Unités /24h	33 (21,7%)	27 (17%)	<0,001	27 (17%)	<0,001
- UI, médiane [EIQ]	80 [58 ; 110]	24 [20 ; 50]	<0,001	20 [10 ; 36]	<0,001
- UI/kg, médiane [EIQ]	0,68 [0,39 ; 0,89]	0,20 [0,11 ; 0,44]	<0,001	0,15 [0,07 ; 0,37]	<0,001

UI, Unités Internationales. EIQ écart inter-quartile.

Entre le jour de sortie d'hospitalisation et le contrôle à 1 mois, 2 patients chez qui l'insuline avait été arrêtée dès le post-opératoire ont dû être remis sous Insuline et 2 patients ont pu arrêter leur traitement insulinique dans l'intervalle précédant la 1<sup>ère</sup> consultation de contrôle.

L'équilibre glycémique reste moins bon par rapport aux patients non insulino-requérants que ce soit en pré-opératoire, au décours de l'intervention ou lors des 1<sup>ers</sup> contrôles post-opératoires (Table 8) mais s'améliore progressivement puisque la glycémie à jeun passe de  $9,79 \pm 3,5$  à  $8,16 \pm 2,56$  mmol/L au 1<sup>er</sup> mois et que l'HbA1c diminue de 1,5 % et se chiffre à 7,35 % à 3 mois (Table 9).

**Table 8.** Comparaison du contrôle glycémique entre patients insulino-requérants et non insulino-requérants

		Diabète IR	Diabète non IR	<i>p</i>
M0	Glycémie à jeun (mmol/L), médiane [EIQ]	8,99 [7,95 ; 10,94]	7,25 [6,95 ; 7,56]	<0,001
	HbA1c (%) moy. ± DS	17,21 ± 4,45	11,83 ± 3,96	<0,001
	Glycémie 2h après HPO (mmol/L) médiane [EIQ]	8,6 [7,8 ; 9,9]	6,9 [6,7 ; 7,1]	<0,001
Hosp	AUC 72h moy. ± DS	133,7 ± 26,2	93,5 ± 28,2	<0,001
M1	Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	8,11 [6,84 ; 8,84]	6 [5,78 ; 6,23]	<0,001
	HbA1c (%) moy. ± DS	7,3 ± 1,3	6,3 ± 0,76	0,001
M3	Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	7,01 [6,51 ; 8,51]	5,62 [5,45 ; 5,84]	<0,001
	HbA1c (%) médiane [EIQ]	7,15 [6,6 ; 7,4]	5,9 [5,8 ; 6,1]	<0,001

IR, insulino-requérant. DS, déviation standard

AUC, aire sous la courbe.

**Table 9.** Evolution des paramètres de surveillance glycémique

	M0	M1	M3
Glycémie à jeun (mmol/L) moy. ± DS	9,79 ± 3,50	8,16 ± 2,56	7,8 ± 2,4
HbA1c (%) moy. ± DS	8,9 ± 1,9	7,3 ± 1,3	7,35 ± 1,26

DS, déviation standard

#### 4) Hypoglycémies post-opératoires

La recherche d'hypoglycémie post-opératoire a été faite rétrospectivement à partir des courriers et données recueillies lors des consultations à 1 mois et 3 mois post-opératoires. L'ensemble des données est reporté sur la table 10. Seuls un peu plus de 50% des patients disposaient de données fiables concernant la survenue d'hypoglycémies au 1<sup>er</sup> mois. Les données étaient uniquement qualitatives et non quantitatives.

**Table 10.** Survenue d'hypoglycémies post-opératoires.

	M1 (n=83)	M3 (n=97)
Pas d'hypoglycémie, n. (%)	67 (80,7)	81 (83,5)
Hypoglycémies avérées, n. (%)	16 (19,2)	16 (16,5)
n, nombre de patients		

On retrouvait la survenue d'hypoglycémie chez 16 patients à 1 mois (19,2%). Seuls 5 de ces patients étaient initialement sous insuline. Ces patients étaient globalement mal équilibrés en pré-opératoire avec une HbA1c moyenne à 8,4% et une glycémie à jeun plus élevée que la moyenne (Table 11).

**Table 11.** Caractéristiques des patients ayant présentés une ou plusieurs hypoglycémies en post-opératoire.

Age (années) moy. $\pm$ DS	49,8 $\pm$ 6,6
Sex ratio (H/F)	1,29
Ancienneté du diabète (années) moy. $\pm$ DS	7 $\pm$ 5,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) médiane [EIQ]	46,9 [40,1 ; 53]
Glycémie à jeun M0 (mmol/L) médiane [EIQ]	8,8 [7,8 ; 11,5]
HbA1c (%) médiane [EIQ]	8,4 $\pm$ 1,7
Traitement par ADO, n. (%)	15 (93,8%)
Traitement par Insuline, n. (%)	5 (31,3%)
Traitement par analogue du GLP1, n. (%)	9 (56,3%)
Rémission précoce, n. (%)	3 (18,8%)
Survenue d'hypoglycémies aux 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> mois, n. (%)	5 (31,3%)
n, nombre de patients	

Les 5 patients insulino-requérants présentaient des doses d'insuline moyenne de 150,2 UI/24h en pré-opératoire, diminuées à 84 UI/24h (- 44%) en sortie d'hospitalisation et à 56,4UI/24h en moyenne (- 62%) à 1 mois post-opératoire.

Sur les 16 patients ayant présenté une ou des hypoglycémies au cours du 1<sup>er</sup> mois post-opératoire, 5 ont présenté de nouveaux épisodes au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> mois post-opératoires. Onze autres patients ont décrit la survenue d'épisodes hypoglycémiques lors de la consultation de contrôle à 3 mois.

Aucun patient n'a présenté d'hypoglycémie sévère avec symptôme franc de neuroglycopénie (perte de conscience, syndrome confusionnel) ou ayant nécessité une hospitalisation.

## Statistiques analytiques

### 1) Recherche de facteurs prédictifs de persistance du diabète à 1 mois

Sur les 152 patients inclus dans l'étude, 59 patients sont en rémission à 1 mois soit 93 patients (61%) en non-rémission précoce.

L'analyse des facteurs prédictifs pré-opératoires de non-rémission à 1 mois n'a pas montré de différence significative en termes d'âge, de sexe, de poids et d'indice de masse corporelle. Concernant les paramètres glycémiques, le C-peptide à jeun n'était pas un facteur prédictif de rémission précoce du diabète. Deux heures après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, il devenait significatif avec un p à 0,02 mais n'était plus significatif en analyse multivariée. Enfin, l'équilibre global du diabète en pré-opératoire (glycémie à jeun, 2h après HPO, HbA1c) apparaissait très significatif de même que l'ancienneté du diabète ( $p < 0,001$ ).

L'HOMA-IR n'était pas significatif alors que l'HOMA-B et l'HOMA-BS, représentant la fonction des cellules  $\beta$ , présentaient respectivement un p à 0,004 et  $< 0,001$ .

Un seul patient présentant un diabète insulino-requérant en pré-opératoire était en rémission à 1 mois et le traitement par insuline comme par ADO apparaissaient comme facteurs très significatifs en analyse univariée. L'absence de traitement anti-diabétique autre que le régime en pré-opératoire était à l'inverse un facteur prédictif de rémission précoce avec  $p < 0,001$ . Près de 41% des patients en rémission précoce

n'avaient pas de thérapeutique anti-diabétique en pré-opératoire et 86% des patients sans médicament anti-diabétique étaient en rémission précoce.

Concernant les données post-opératoires immédiates, la durée de séjour n'apparaissait pas comme facteur prédictif de non-rémission précoce, par contre l'évolution de l'équilibre glycémique immédiatement après l'intervention était très significative. La comparaison des aires sous la courbe de l'évolution des glycémies capillaires horaires des premières 72h post-opératoires retrouvait une différence significative avec un  $p < 0,001$  de même que les glycémies à jeun post-opératoires ou la moyenne des glycémies capillaires journalières (Table 12).



**Table 12.** Facteurs prédictifs post-opératoires immédiats de non-rémission précoce du diabète

	Rémission (n=59)	Pas de rémission (n=93)	<i>p</i>
<b>PRE-OPERATOIRE</b>			
Age (années) moy. ± DS	45,3 ± 9	47,7 ± 9	0,11
Sex ratio (H/F)	0,44	0,72	0,16
Ancienneté du diabète (années) médiane [EIQ]	1 [1 ; 1]	6 [4 ; 8]	<0,001
Poids (kg) médiane [EIQ]	130 [121 ; 143]	130,7 [122 ; 137]	0,98
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) médiane [EIQ]	46,8 [45 ; 49,2]	46,8 [44,6 ; 48,9]	0,64
Traitement par insuline, n. (%)	1 (1,7%)	32 (34,4%)	<0,001
Traitement par ADO, n. (%)	35 (59,3%)	87 (93,5%)	<0,001
Traitement par incrétines, n (%)	7 (11,9%)	28 (30,1%)	<b>0,009</b>
Régime seul, n. (%)	24 (40,7%)	4 (4,3%)	<0,001
Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	6,9 [6,4 ; 7,2]	8,3 [7,7 ; 8,7]	<0,001
Glycémie 2h après HPO	10,3 ± 3,2	14,6 ± 4,6	<0,001
HbA1c (%) médiane [EIQ]	6,7 [6,5 ; 6,9]	7,4 [7,3 ; 8,1]	<0,001
C-peptide à jeun (ng/mL) moy. ± DS	4,59 ± 1,21	5,07 ± 2,14	0,20
C-peptide 2h après HPO (ng/mL) moy. ± DS	11,3 [9,2 ; 13,6]	9,4 [8,4 ; 11]	<b>0,02</b>
HOMA-IR (%) médiane [EIQ]	3,56 [3,24 ; 4,18]	4,24 [3,3 ; 5,21]	0,14
HOMA-B (%) moy. ± DS	135,2 ± 44,8	99,5 ± 55,4	<b>0,004</b>
HOMA-BS (%) médiane [EIQ]	35,6 [30,4 ; 42,8]	22,5 [20 ; 27]	<0,001
<b>POST-OPERATOIRE</b>			
Durée de séjour (jours) médiane [EIQ]	4 [4 ; 4]	4 [4 ; 4]	0,08
AUC glycémie capillaire 72h (h <sub>xg</sub> /L) médiane [EIQ]	83,5 [73,7 ; 90]	111,3 [104,2 ; 120,6]	<0,001
Glycémie moyenne J1 (g/L) moy. ± DS	1,33 [1,25 ; 1,4]	1,65 [1,57 ; 1,75]	<0,001
Glycémie moyenne J2 (g/L) moy. ± DS	1,21 ± 0,16	1,55 ± 0,36	<0,001
Moyenne glycémie J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,28 ± 0,16	1,65 ± 0,37	<0,001
Glycémie à jeun J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,33 [1,26 ; 1,43]	1,69 [1,61 ; 1,74]	<0,001
Glycémie à jeun J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,23 [1,16 ; 1,29]	1,54 [1,42 ; 1,65]	<0,001
Moyenne glycémie à jeun J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,3 [1,25 ; 1,35]	1,6 [1,51 ; 1,67]	<0,001
Dose insuline J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	70,5 [60 ; 90]	205 [156 ; 291]	<0,001

DS, déviation standard. EIQ, écart inter-quartile. n, nombre de patients

IMC, indice de masse corporelle. ADO, anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale.

Afin de trouver les meilleurs paramètres significatifs pour la réalisation d'une régression logistique, nous avons réalisé un calcul des aires sous les courbes ROC pour chacune des variables les plus significatives (Table 13). Ces courbes permettaient de nous donner pour les variables continues le seuil associant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité et de calculer le risque relatif de non-rémission par le calcul de l'Odd Ratio selon le seuil défini préalablement.

**Table 13.** Courbes ROC de variables significatives en analyse univariée

Variabes	AUC	Seuil Se/Sp	Odd Ratio
Ancienneté du diabète	0,77	5 ans	0,26 [0,16 ; 0,44]
Traitement par insuline	0,75		0,18 [0,07 ; 0,50]
Traitement par ADO	0,73		0,32 [0,19 ; 0,52]
Régime seul	0,75		3,90 [2,22; 6,86]
Glycémie à jeun	0,71	7,5 mmol/L	0,44 [0,31 ; 0,63]
HbA1c	0,74	7%	2,03 [1,44 ; 2,89]
HOMA-BS	0,77	29,5%	0,32 [0,19 ; 0,54]
AUC glycémie capillaire 72h	0,85	95 hxg/L	0,36 [0,25 ; 0,52]
Glycémie moyenne J1	0,80	8 mmol/L	2,42 [1,69 ; 3,47]
Glycémie moyenne J2	0,81	7,2 mmol/L	2,25 [1,56 ; 3,23]
Moyenne glycémie J1+J2	0,82	1,38 g/L	2,49 [1,74 ; 3,57]
Glycémie à jeun J1	0,78	1,44 g/L	2,24 [1,57 ; 3,20]
Glycémie à jeun J2	0,80	1,3 g/L	2,30 [1,60 ; 3,31]
Moyenne glycémie à jeun J1+J2	0,81	1,42 g/L	2,51 [1,72 ; 3,65]
Dose insuline J1+J2	0,78	80 UI	2,85 [1,88 ; 4,30]

ADO, Antidiabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale

AUC, aire sous la courbe,

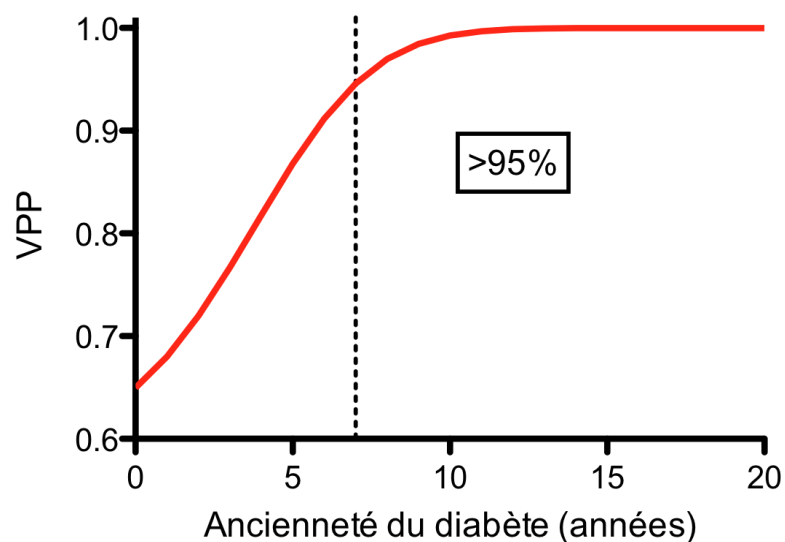
Seuil Se/Sp : seuil défini par la meilleure association Sensibilité et Spécificité.

Concernant l'ancienneté du diabète, on retrouvait un seuil présentant la meilleure association Se- Sp de 5 ans. Le risque relatif de non rémission précoce était de 4 en cas de diabète évoluant depuis 5 ans. En cas de glycémie à jeun à supérieure à 1,44 g/L à J1 ou supérieure à 1,3 g/L à J2 ou d'HbA1c pré-opératoire supérieure à 7%, le patient présentait un risque de non-rémission multiplié par 2. Un diabète insulino-dépendant multipliait par 6 le risque de ne pas être en rémission précoce.

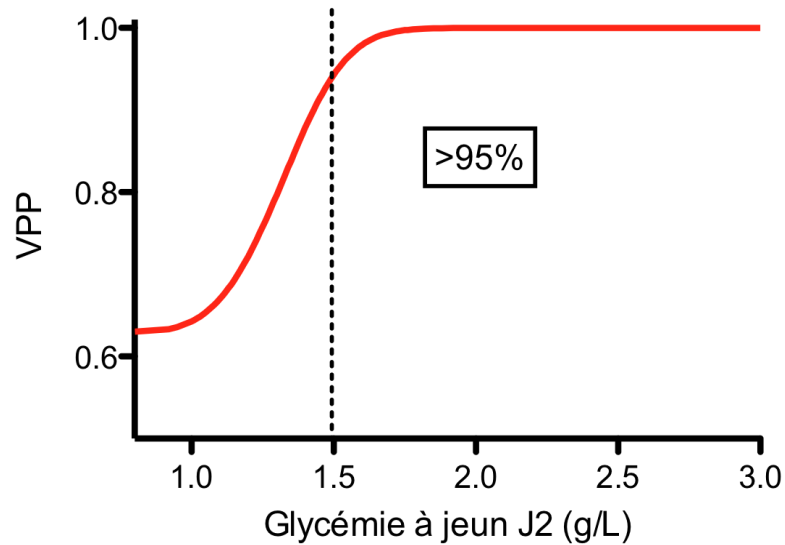
Après réalisation d'une régression logistique pas à pas, 2 variables apparaissent significatives en analyse multivariée : la durée du diabète et la glycémie à jeun au 2<sup>e</sup> jour post-opératoire.

Si l'on regarde ces 2 variables prises séparément, on peut prédire l'absence de rémission à plus de 95% pour :

- tout patient présentant un diabète évoluant depuis plus de 7 ans (Figure 15),
- tout patient dont la glycémie à jeun au 2<sup>e</sup> jour post-opératoire est supérieure à 1,5g/L (Figure 16).



**Figure 15.** Valeur prédictive positive de la non-rémission du diabète en fonction de l'ancienneté du diabète



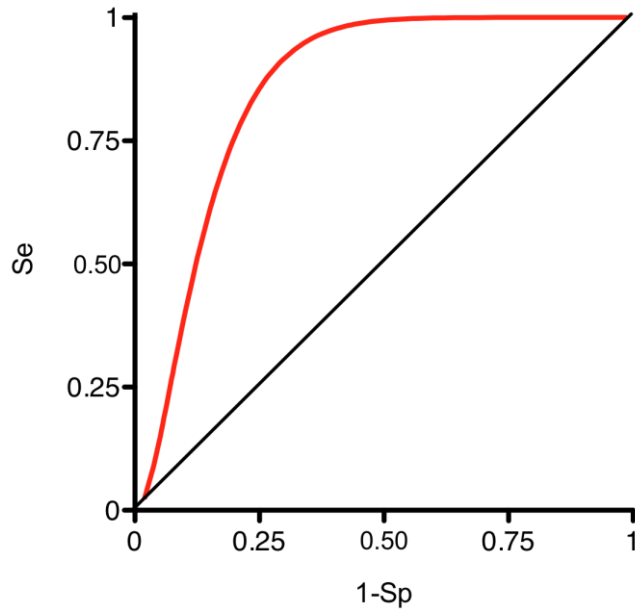
**Figure 16.** Valeur prédictive positive de la non-rémission du diabète en fonction de la glycémie à jeun au 2<sup>e</sup> jour post-opératoire

L'analyse multivariée incluant l'ancienneté du diabète et la glycémie à jeun au 2<sup>e</sup> jour nous donnait le score suivant :

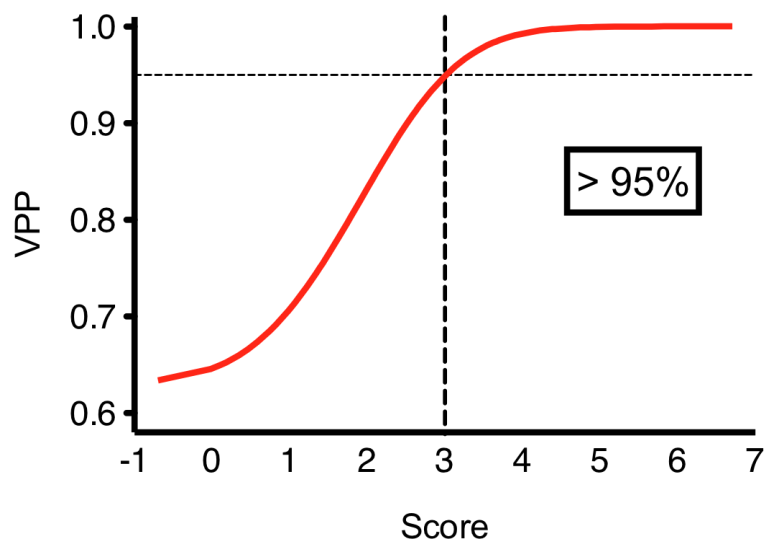
$$\text{Score} = 4 \times \text{Glycémie à jeun J2 (g/L)} + \text{Durée du diabète (années)}/5 - 4.$$

La courbe ROC de la formule statistique ci-dessus (Figure 16) possédait une aire sous la courbe à 0,85 et permettait de retrouver un seuil présentant la meilleure association Se- Sp à 2.

Le risque relatif de non-rémission précoce était multiplié par 10 pour un score supérieur à 2.



**Figure 17.** Courbe ROC du Score statistique visant à prédire la rémission précoce.



**Figure 18.** Valeur prédictive positive de la non-rémission précoce du diabète en fonction du score.

Sur l'ensemble des patients de l'étude, la valeur prédictive positive était très élevée pour un score supérieur à 3, soit 95% de non rémission (Figure 18).

2) Recherche de facteurs prédictifs de non-rémission précoce pour les patients non-insulino-requérants et chez les patients dont les suites opératoires ont été simples (Score de Clavien <2)

a. Chez les patients non insulino-requérants

Etant donné le taux important de persistance du diabète à 1 mois chez les patients insulino-requérants (97%), la recherche de facteurs prédictifs de non-rémission a été réalisée chez l'ensemble des patients n'étant pas traités par insuline en pré-opératoire. L'ensemble des résultats est présenté dans la table 15 (page 41).

En analyse univariée, on retrouve les même variables avec  $p < 0,001$  que ce soient les variables pré-opératoires (ancienneté du diabète, traitement par ADO, glycémies à jeun, 2h après HPO ou HbA1C) et les variables post-opératoires reflétant l'équilibre glycémique au décours de l'intervention.

Par contre, l'HOMA-IR, reflet de l'insulino-résistance du patient devient significatif avec  $p = 0,02$ , de même que le C-peptide à jeun pré-opératoire avec  $p = 0,04$  alors que l'HOMA-B et le C-peptide 2h après HPO ne le sont plus. L'HOMA-BS reste très significatif avec  $p=0,001$ .

En analyse multivariée, seuls ressortaient l'ancienneté du diabète et les glycémies post-opératoires n'apportant pas d'éléments nouveaux à l'étude.

b. Chez les patients avec un score de Clavien <2

Les complications post-opératoires pouvant être source d'un stress métabolique supplémentaire et modifier les glycémies post-opératoires, la recherche de facteurs prédictifs de rémission précoce du diabète a également été réalisée sur l'ensemble des patients dont le score de Clavien était strictement inférieur à 2 (Table 14).

L'ensemble des données est regroupé dans la table 16 (page 42). Les résultats en analyse univariée comme en analyse multivariée étaient identiques aux statistiques réalisées sur l'ensemble des patients n'apportant pas plus de puissance aux tests statistiques.

	n.	%
<b>≤1</b> Pas de traitement, pas de ré-intervention.	130	85,5
<b>2</b> Complication traitée médicalement	6	3,9
<b>3a</b> Ré-intervention sous anesthésie locale.	1	0,7
<b>3b</b> Ré-intervention sous anesthésie générale	12	7,9
<b>4a</b> Réanimation sans défaillance multiviscérale	2	1,3
<b>4b</b> Réanimation avec défaillance multiviscérale	1	0,7
<b>5</b> Décès	0	0

n, nombre de patients.

A noter que le taux de complications sévères (Clavien  $\geq$  3) était de 10,5 %.

3) Recherche de facteurs prédictifs de l'arrêt ou de la diminution des doses d'insuline en post-opératoire chez les patients initialement insulino-requérants

Devant l'absence de rémission à près de 97% des patients sous Insuline en pré-opératoire, la recherche de facteurs prédictifs de l'arrêt de l'insulinothérapie ou de la diminution par 2 des doses initiale a été réalisée.

L'ensemble des résultats est reporté dans la table 17 (page 43). Aucune variable ne possédait un  $p < 0,05$ , à l'exception de la glycémie à jeun au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire contrastant avec les autres variables post-opératoires qui restaient non significatives.

4) Recherche de facteurs prédictifs d'hypoglycémies au cours du 1er mois post-opératoire

Seuls 83 patients présentaient des données permettant la réalisation d'une analyse univariée (Table 18). L'équilibre pré-opératoire ainsi que l'HOMA-B et l'HOMA-BS étaient des facteurs significatifs avec  $p < 0,05$ . Le C-peptide, l'HOMA-IR ainsi que les données pondérales initiales n'apparaissaient pas comme des facteurs prédisposant à la survenue d'hypoglycémie.

A noter que les patients initialement sous analogue du GLP1 ou inhibiteur du dPP4 ont fait significativement plus d'hypoglycémies que les patients qui ne l'étaient pas



( $p=0,005$ ). Alors que même le fait d'être sous Insuline à la sortie d'hospitalisation n'apparaissait pas comme un facteur prédictif d'hypoglycémie ( $p=0,38$ ).

En post-opératoire, l'équilibre glycémique moyen apparaissait comme variable significative (sauf la glycémie à jeun des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours) avec des glycémies moyennes plus élevées dans le groupe des patients ayant fait des hypoglycémies. La dose d'insuline reçue à J1 et J2 était également un facteur significatif avec un  $p$  à 0,02.

5) Recherche d'un lien de corrélation entre perte de poids et rémission du diabète

Aucune significativité n'a été retrouvée entre la perte de poids ou la perte d'excès de poids et la rémission du diabète à 1 mois avec respectivement un  $p$  à 0,92 et 0,60.

**Table 15.** Facteurs prédictifs de rémission précoce du diabète chez les patients non-insulino-requérants

	Rémission (n=59)	Pas de rémission (n=93)	P
<b>PRE-OPERATOIRE</b>			
Age (années) moy. ± DS	45,1 ± 9,1	46,3 ± 8,5	0,47
Sex ratio (H/F)	0,45	0,61	0,44
Ancienneté du diabète (années) médiane [EIQ]	1 [1 ; 1]	3 [2 ; 5]	<b>&lt;0,001</b>
Poids (kg) médiane [EIQ]	131 [121 ; 143]	132 [127 ; 142]	0,46
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) médiane [EIQ]	46,8 [45,1 ; 49,2]	47,8 [44,6 ; 49,4]	0,96
Traitement par ADO, n. (%)	34 (58,6%)	57 (93,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Traitement par incrétines, n. (%)	7 (12,1%)	17 (70,8%)	<b>0,03</b>
Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	6,9 [6,6 ; 7,2]	7,8 [7,4 ; 8,4]	<b>&lt;0,001</b>
Glycémie 2h après HPO moy. ± DS	10,3 ± 3,2	13,3 ± 4,1	<b>0,001</b>
HbA1c (%) médiane [EIQ]	6,7 [6,5 ; 6,9]	7,2 [6,9 ; 7,4]	<b>&lt;0,001</b>
C-peptide à jeun (ng/mL) moy. ± DS	4,5 ± 1,2	5,5 ± 2	<b>0,04</b>
C-peptide 2h après HPO (ng/mL) médiane [EIQ]	11,3 [9,2 ; 13,6]	10,4 [8,6 ; 12,2]	0,33
HOMA-IR (%) moy. ± DS	3,6 ± 3,2	4,9 ± 3,6	<b>0,02</b>
HOMA-B (%) moy. ± DS	135,2 ± 44,8	116,1 ± 56,3	0,15
HOMA-BS (%) médiane [EIQ]	35,6 [30,4 ; 42,8]	24,4 [20,5 ; 29,2]	<b>0,001</b>
<b>POST-OPERATOIRE</b>			
AUC glycémies capillaires 72h (h <sub>xg</sub> /L) médiane [EIQ]	83 [73,7 ; 89,4]	102,8 [95,2 ; 111,3]	<b>&lt;0,001</b>
Glycémie moyenne J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,32 [1,25 ; 1,39]	1,58 [1,45 ; 1,66]	<b>&lt;0,001</b>
Glycémie moyenne J2 (g/L) moy. ± DS	1,21 ± 0,16	1,44 ± 0,31	<b>&lt;0,001</b>
Moyenne glycémie J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,27 [1,21 ; 1,35]	1,46 [1,38 ; 1,62]	<b>&lt;0,001</b>
Glycémie à jeun J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,33 [1,26 ; 1,43]	1,58 [1,42 ; 1,66]	<b>&lt;0,001</b>
Glycémie à jeun J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,21 [1,14 ; 1,28]	1,42 [1,29 ; 1,61]	<b>&lt;0,001</b>
Moyenne glycémie à jeun J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,3 [1,25 ; 1,34]	1,49 [1,42 ; 1,6]	<b>&lt;0,001</b>
Dose insuline J1+J2 (UI/24h) médiane [EIQ]	87 [75 ; 96]	51 [39 ; 66]	<b>&lt;0,001</b>

DS, déviation standard. EIQ, écart inter-quartile. n, nombre de patients.

IMC, indice de masse corporelle. ADO, anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale.

**Table 16.** Facteurs prédictifs de rémission précoce du diabète chez les patients avec score de Clavien <2

	Rémission (n=52)	Pas de rémission (n=78)	<i>p</i>
<b>PRE-OPERATOIRE</b>			
Age (années) moy. ± DS	45,7 ± 8,8	47,8 ± 8,5	0,11
Sex ratio (H/F)	0,37	0,73	0,07
Ancienneté du diabète (années) médiane [EIQ]	1 [1 ; 1]	5 [3 ; 8]	<0,001
Poids (kg) médiane [EIQ]	131 [120 ; 143]	130 [120 ; 137]	0,98
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) médiane [EIQ]	48,4 [45,1 ; 50,2]	46,8 [44,1 ; 48,9]	0,64
Traitement par insuline, n. (%)	1 (1,9%)	23 (29,5%)	<0,001
Traitement par ADO, n. (%)	31 (59,6%)	73 (93,6%)	<0,001
Traitement par incrétines, n. (%)	7 (13,5%)	25 (32,1%)	0,02
Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	6,86 [6,45 ; 7,17]	8,32 [7,74 ; 8,95]	<0,001
Glycémie 2h après HPO moy. ± DS	10,39 ± 3,31	14,64 ± 4,76	<0,001
HbA1c (%) médiane [EIQ]	6,7 [6,5 ; 6,9]	7,3 [7 ; 8]	<0,001
C-peptide à jeun (ng/mL) moy. ± DS	4,6 ± 1,27	5,02 ± 2,07	0,20
C-peptide 2h après HPO (ng/mL) moy. ± DS	11,52 ± 3,45	10,13 ± 4,17	0,02
HOMA-IR (%) médiane [EIQ]	3,56 [3,23 ; 4,24]	4,5 [3,3 ; 5,32]	0,14
HOMA-B (%) moy. ± DS	134 ± 44,6	94,9 ± 52,7	0,002
HOMA-BS (%) moy. ± DS	22,5 ± 1,9	16,8 ± 3,3	<0,001
<b>POST-OPERATOIRE</b>			
AUC glycémies capillaires 72h (h <sub>xg</sub> /L) médiane [EIQ]	82,9 [73,7 ; 89,4]	108,9 [101,5 ; 120,6]	<0,001
Glycémie moyenne J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,31 [1,25 ; 1,39]	1,65 [1,57 ; 1,73]	<0,001
Glycémie moyenne J2 (g/L) moy. ± DS	1,21 ± 0,15	1,53 ± 0,34	<0,001
Moyenne glycémie J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,25 [1,20 ; 1,35]	1,59 [1,46 ; 1,64]	<0,001
Glycémie à jeun J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,38 [1,26 ; 1,43]	1,69 [1,56 ; 1,74]	<0,001
Glycémie à jeun J2 (g/L) moy. ± DS	1,22 ± 0,17	1,56 ± 0,34	<0,001
Moyenne glycémie à jeun J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,3 [1,25 ; 1,35]	1,58 [1,50 ; 1,67]	<0,001
Dose insuline J1+J2 (UI/24h) médiane [EIQ]	48 [39 ; 63]	96 [87 ; 105]	<0,001

DS, déviation standard. EIQ, écart inter-quartile. n, nombre de patients.

IMC, indice de masse corporelle. ADO, anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale.

**Table 17.** Recherche de facteurs prédictifs d'arrêt de l'insuline ou de la diminution par 2 ou plus des doses d'insuline à 1 mois chez les patients insulino-requérants

	Arrêt de l'insuline	Diminution des doses par 2 au moins
	<i>p</i>	<i>p</i>
Age	0,23	0,71
Sex ratio	0,92	0,12
Ancienneté du diabète	0,66	0,80
Poids	0,65	0,73
IMC	0,94	0,10
Dose d'insuline pré-opératoire	0,88	0,05
Traitement par ADO	0,41	0,82
Traitement par incrétines	0,57	0,80
Glycémie à jeun	0,47	0,45
Glycémie 2h après HPO	0,63	0,51
HbA1c	0,83	0,84
C-peptide à jeun	0,95	0,09
C-peptide 2h après HPO	0,69	0,27
HOMA-IR	0,81	0,07
HOMA-B	0,74	0,49
HOMA-BS	0,81	0,83
AUC glycémies capillaires 72h	0,75	0,45
Glycémie moyenne J1	0,18	0,21
Glycémie moyenne J2	0,85	0,79
Moyenne glycémie J1+J2	0,44	0,50
Glycémie à jeun J1	<b>0,04</b>	0,33
Glycémie à jeun J2	0,20	0,54
Moyenne glycémie à jeun J1+J2	0,09	0,34
Dose insuline J1+J2	0,34	0,30
Dose d'insuline en sortie d'hospitalisation	0,48	0,75

IMC, indice de masse corporelle. ADO, anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale.

**Table 18.** Recherche de facteurs prédictifs d'hypoglycémie au cours du 1<sup>er</sup> mois post-opératoire.

	Hypoglycémies (n=16)	Pas d'hypoglycémies (n=67)	<i>p</i>
<b>PRE-OPERATOIRE</b>			
Age	49,8 ± 6,6	47,2 ± 9,1	0,27
Sexe	1,29	0,52	0,11
Ancienneté du diabète (années) médiane [EIQ]	6 [2 ; 10]	2 [1 ; 3]	0,05
Poids (kg) médiane [EIQ]	137 [115 ; 142,3]	127 [121 ; 135,4]	0,64
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moy. ± DS	47,1 ± 7,9	46,8 ± 6,2	0,87
Traitement par insuline, n. (%)	5 (31,3)	14 (20,9)	0,38
Traitement par ADO, n. (%)	15 (93,8)	53 (79,1)	0,17
Traitement par Analogue du GLP1, n. (%)	9 (56,3)	14 (20,9)	<b>0,005</b>
Régime seul, n (%)	0 (0)	13 (19,6)	0,06
Glycémie à jeun (mmol/L) médiane [EIQ]	8,8 [7,8 ; 11,5]	7,1 [6,9 ; 7,6]	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c (%) médiane [EIQ]	8,1 [6,9 ; 9,4]	6,9 [6,7 ; 7,2]	<b>0,02</b>
C-peptide à jeun (ng/mL) moy. ± DS	4,8 ± 2,1	4,8 ± 1,8	0,91
C-peptide 2h après HPO (ng/mL) moy. ± DS	9,6 ± 4,8	11,6 ± 4,7	0,23
HOMA-IR (%) médiane [EIQ]	4,7 [2,5 ; 5,9]	3,5 [3,2 ; 4,5]	0,26
HOMA-B (%) moy. ± DS	75,1 ± 43,7	123,9 ± 56,7	<b>0,006</b>
HOMA-BS (%) moy. ± DS	16,7 ± 9,9	33,7 ± 16,4	<b>0,002</b>
<b>POST-OPERATOIRE</b>			
AUC glycémies capillaires 72h (h <sub>xg</sub> /L) moy. ± DS	115,3 ± 21,1	95,5 ± 35,4	<b>0,04</b>
Glycémie moyenne J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,65 [1,42 ; 1,92]	1,43 [1,36 ; 1,52]	<b>0,01</b>
Glycémie moyenne J2 (g/L)	1,47 [1,29 ; 1,79]	1,30 [1,22 ; 1,38]	<b>0,03</b>
Moyenne glycémie J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,58 [1,38 ; 1,73]	1,37 [1,28 ; 1,42]	<b>0,01</b>
Glycémie à jeun J1 (g/L) médiane [EIQ]	1,56 [1,42 ; 1,96]	1,1 [1,33 ; 1,53]	0,07
Glycémie à jeun J2 (g/L) moy. ± DS	1,56 ± 0,3	1,41 ± 0,3	0,09
Moyenne glycémie à jeun J1+J2 (g/L) médiane [EIQ]	1,56 [1,45 ; 1,84]	1,42 [1,33 ; 1,45]	<b>0,02</b>
Dose insuline J1+J2 (UI/24h) médiane [EIQ]	105 [66 ; 150]	75 [60 ; 90]	<b>0,02</b>
Traitement par Insuline à la sortie, n (%)	14 (20,9)	5 (31,3)	0,38

DS, déviation standard. EIQ, écart inter-quartile. n, nombre de patients.

IMC, indice de masse corporelle. ADO, anti-diabétiques oraux. HPO, hyperglycémie provoquée par voie orale.

## Discussion

L'équilibre glycémique est amélioré précocement dans notre étude après GBP comme déjà rapporté dans la littérature. L'analyse des paramètres post opératoires précoces associés à l'ancienneté du diabète permet d'identifier les patients dont l'évolution sera moins favorable nécessitant un suivi diabétologique rapproché dès le premier mois.

La rémission du diabète après GBP a fait l'objet de nombreuses publications mais peu de données existent concernant la période post-opératoire immédiate (1<sup>er</sup> mois).

Tout comme on observe une grande variabilité des résultats à long terme, les effets du GBP juste au décours de l'intervention diffèrent d'un individu à l'autre malgré une technique chirurgicale homogène. Si certains patients ne nécessitent plus de traitement à la sortie du service de chirurgie, d'autres garderont un besoin important en ADO et en insuline imposant une surveillance glycémique armée et spécialisée.

Etant donné l'absence de recommandation nationale, à ce jour, concernant la prise en charge spécifique de ces patients, notre étude, analysant les données des patients de Lille et de Valenciennes, permet d'amorcer la réflexion concernant l'uniformisation des pratiques.

Les données manquantes sont le principal défaut de cette étude mais sont inhérents à sa nature rétrospective. Seule une partie des données pré- et post-opératoires était issue d'un recueil prospectif issu de la Lille Cohorte Study plus ou moins associé à l'étude clinique ABOS. Le reste des données pré- et post-opératoires était tiré des dossiers cliniques et courriers relatifs aux patients. Les examens biologiques ont pu être consultés directement dans les dossiers médicaux ou dans les archives de

biologie des 2 hôpitaux. Concernant les données sur la surveillance glycémique post-opératoire et l'insulinothérapie péri-opératoire, elles étaient notées dans le dossier du patient par l'infirmière lors de ses contrôles à heure fixe et paraissaient donc fiables. Par contre, certaines données n'étaient disponibles que pour un nombre limité de patients. Le C-peptide n'était dosé que chez 82 patients de la cohorte et le calcul de l'Homeostasis Model Assessment n'était donc possible que chez ces patients. L'HbA1c à 1 mois n'était réalisée que pour les patients de Valenciennes alors qu'on la retrouvait à 3 mois pour tous les patients de la cohorte. Enfin, le recueil des doses d'insuline reçues par le patient en post-opératoire était plus précis pour les patients opérés à Lille et donc plus fiable, raison pour laquelle nous n'avons conservé que ces données pour l'étude.

Les populations étaient issues de 2 centres distincts ce qui permet de diminuer le biais de l' « effet centre ». Les patients des 2 hôpitaux étaient comparables sauf par rapport à leur prise en charge diabétologique pré-opératoire. Le suivi diabétologique des patients pris en charge à Valenciennes n'était pas réalisé par l'endocrinologue du patient mais par le service d'endocrinologie du Centre Hospitalier de Valenciennes, depuis la consultation pré-opératoire jusqu'au 1<sup>er</sup> mois post-opératoire ce qui peut expliquer le nombre plus important de patients sous anti-diabétiques oraux ou sous analogues du GLP1. Ceci illustre également la différence de recrutement des 2 centres puisqu'on retrouve un taux plus important de diabétiques chez les patients opérés de GBP à Valenciennes (45,5%) par rapport à Lille (35,4%).

Nous avons démontré dans cette étude que l'ancienneté du diabète était un facteur prédictif important de non-rémission précoce. Un diabète ancien (supérieur à 7 ans),

quel que soit son équilibre pré-opératoire, ne peut être en rémission de façon précoce malgré l'intervention. Plusieurs études ont recherché les facteurs pré-opératoires de rémission à plus ou moins long terme du diabète après GBP. En 2003, Schauer et al.[23] retrouvaient comme facteur prédictif de rémission à long terme un diabète évoluant depuis moins de 5 ans, un diabète de faible gravité (traité par régime seul) ainsi qu'une perte de poids plus importante. Dans l'étude plus récente de Hall et al.[24] qui recherche les facteurs prédictifs de rémission du diabète à 3 mois, ils notaient une non-rémission chez les patients au diabète évoluant depuis plus de 10 ans ou dont le contrôle pré-opératoire était médiocre (HbA1c > 10%).

Des résultats similaires sont rapportés par Jurowich et al. [25] qui parallèlement ne retrouvent aucune corrélation entre une non-rémission précoce à 3 mois et une perte de poids moins importante comme dans notre étude, supportant l'idée que les phénomènes liés à l'amélioration du diabète sont initialement indépendants du poids. Concernant la prise en charge du diabète en pré-opératoire, ils retrouvent un taux plus important de non-rémission à 3 mois chez les patients traité par insuline et ADO. Dans notre étude, les thérapeutiques pré-opératoires sont des facteurs prédictifs important puisque 97 % des patients insulino-dépendants ne sont pas en rémission et que 85 % des patients sous régime seul sont en rémission précoce.

L'ancienneté du diabète peut être mis en parallèle avec une dégradation progressive de la fonction des cellules  $\beta$ . A ce titre, nos résultats coïncident puisque l'HOMA-BS est toujours diminué de façon significative chez les patients en non-rémission lors de nos analyses univariées que l'on compare l'ensemble de la cohorte ou



uniquement les patients non-insulino-requérants. Ce paramètre pourrait être intéressant à étudier sur un nombre plus grand de malades.

Aucune étude n'a étudié jusqu'à présent l'influence de l'équilibre glycémique post-opératoire immédiat dans la résolution précoce du diabète. De l'analyse de nos données post-opératoires immédiates, nous concluons qu'un déséquilibre glycémique persistant en post-opératoire, quel que soit la thérapeutique antidiabétique en cours et les éventuelles complications post-opératoires, présagent également d'une non-rémission précoce.

En effet, plusieurs paramètres ont été analysés (AUC des 72 premières heures, glycémies moyennes, glycémies à jeun) et tous étaient significatifs avec  $p < 0,001$ . La glycémie à jeun au 2<sup>e</sup> jour post-opératoire semble plus appropriée pour être à distance du pic hyperglycémique secondaire au stress métabolique de l'intervention. De plus, elle est réalisée chez des patients encore perfusés selon une réanimation homogène, n'ayant pas encore débuté leur alimentation ce qui les rend comparables d'autant plus que les patients reçoivent une insulinothérapie protocolisée soit en SAP si besoin, soit selon le protocole de rattrapage. Ces résultats restent significatifs lorsque l'analyse n'est réalisée que sur l'ensemble des patients non-insulino-requérants ou sur les patients n'ayant pas eu de complications post-opératoires (Clavien <2).

Le suivi à plus long terme des patients de notre étude pourrait nous permettre de savoir si l'étude des glycémies au décours de l'intervention permettrait de présager de la rémission à long terme du diabète.

Donc tout patient présentant un diabète évoluant depuis plusieurs années avec une glycémie pathologique en post-opératoire doit bénéficier d'un suivi rapproché auprès de son endocrinologue et d'une surveillance glycémique pluri-quotidienne car son amélioration post-opératoire à 1 mois est incertaine. Les patients ne recevant pas de médicament anti-diabétique en pré-opératoire peuvent prétendre à un suivi diabétologique moins rigoureux en gardant à l'esprit une possible récurrence à long terme.

Concernant les patients insulino-requérants, la diminution des doses d'insuline de plus de 50% n'a pas entraîné de déséquilibre glycémique puisque la glycémie à 1 mois ainsi que l'HbA1c étaient améliorées. Par contre, aucun élément pré-ou péri-opératoire ne permet de prédire les besoins à court terme en insuline. L'arrêt prématuré de l'insuline pourrait être délétère tout comme le maintien des doses initiales favorisant la survenue d'hypoglycémies. Une hospitalisation en endocrinologie pour équilibre post-opératoire devrait être envisagée chez les patients très insulino-requérants en pré-opératoire et une diminution progressive des doses d'insuline associée à une surveillance glycémique armée, contrôlée par le diabétologue et le médecin traitant, devrait être proposée.

Nous n'avons pu recueillir qu'un peu plus de 50% de données concernant la survenue d'hypoglycémies or il s'agit d'une information importante puisqu'elle est au cœur du problème de la poursuite ou non des thérapeutiques anti-diabétiques préalables à l'intervention. Ces données étaient relevées lors de l'interrogatoire du patient et pouvaient correspondre soit à des hypoglycémies ressenties soit à des hypoglycémies avérées si le patient disposait d'un lecteur de glycémie capillaire. La

survenue d'hypoglycémie au cours du 1<sup>er</sup> mois s'élevait à près de 20% chez l'ensemble de ces patients ce qui n'est pas négligeable. Mais ces épisodes pouvaient être confondus par le patient avec un *dumping syndrome*. Elles survenaient chez des patients avec un équilibre glycémique altéré en pré-opératoire (glycémie à jeun moyenne à 8,8 mmol/L et HbA1c moyenne à 8,1%) comme au décours de l'intervention. L'HOMA-B et l'HOMA-BS étaient également moins bons. Par contre, la mise sous Insuline à la sortie d'hospitalisation n'était pas un facteur prédictif de la survenue d'hypoglycémie. Il est probable qu'un patient habitué aux contrôles de glycémie capillaire réguliers et devant ajuster ses doses d'insuline en fonction des variations glycémiques de la journée fait moins d'hypoglycémie par autocontrôle et autorégulation alors qu'un patient sous anti-diabétiques oraux seuls sera plus sujet à l'hypoglycémie iatrogène par absence d'adaptation de la posologie de ses traitements.

L'hypoglycémie postprandiale est une complication à présent bien connue du GBP, elle s'accompagne de taux d'insuline et de C-peptide inappropriés et survient en général 2 à 3h après les repas. La survenue d'hypoglycémies sévères est par ailleurs très rare et estimée à moins de 1% [26, 27]. Hanaire et al. décrivent après monitoring continu de la glycémie, une extrême variabilité de la glycémie chez les patients opérés de GBP [28] avec notamment une hyperglycémie postprandiale très marquée suivie d'une chute rapide de la glycémie pouvant occasionner des symptômes d'hypoglycémie sans véritable hypoglycémie. Cela pourrait expliquer le taux important d'hypoglycémie de notre série.

La prise d'analogues du GLP1, agissant directement sur les cellules  $\beta$ , préalable à la chirurgie pourrait favoriser la survenue d'hypoglycémie en post-opératoire selon nos

résultats mais les biais relatifs au recueil de ces données invitent à vérifier ces données.

Les patients présentant un diabète plus sévère, moins bien équilibré en pré-opératoire et dont la fonction des cellules  $\beta$  est altérée selon les résultats de l'HOMA-BS doivent donc bénéficier d'une attention particulière afin de prévenir la survenue d'hypoglycémies post-opératoires.

## **Conclusion :**

Nous confirmons l'amélioration du diabète après GBP chez l'ensemble des patients de la cohorte et sa rémission précoce dans 39 % des cas.

La prise en charge du diabète en post-opératoire est rendue difficile du fait d'une variabilité importante de l'équilibre glycémique d'un individu à l'autre. Nous avons identifié l'ancienneté du diabète et la glycémie post-opératoire précoce comme facteurs prédisant l'évolution à court terme de la maladie devant amener à un suivi rapproché spécialisé.

La consultation auprès d'un diabétologue pourrait permettre d'optimiser le traitement en fonction de l'amélioration de la glycémie. Le suivi devrait être alors systématisé dès le premier mois chez les patients dont le risque d'absence de rémission est supérieur à 95 %.

Parallèlement, selon nos résultats préliminaires, il semble que ces mêmes patients présentent un taux plus élevé d'hypoglycémie. Une étude prospective dédiée permettrait d'identifier précisément les facteurs de risque et d'adapter ainsi la surveillance.

## Références :

1. Whitlock, G., et al., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. The Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1083–1096.
2. OMS. *Obésité et surpoids*. 2012; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>.
3. OMS. *Dix faits sur l'obésité*. 2012; Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/fr/index2.html>.
4. *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. Enquête ObEpi - Roche 2009.
5. NICE, *Obesity : guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children*. 2006.
6. Franco, J.V., et al., *A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding*. Obes Surg, 2011. **21**(9): p. 1458-68.
7. Sjostrom, L., et al., *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2683-93.
8. Proczko-Markuszevska, M., et al., *Impact of Roux-en-Y gastric bypass on regulation of diabetes type 2 in morbidly obese patients*. Surg Endosc, 2012.
9. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34** **Suppl 1**: p. S62-9.
10. Adams, T.D., et al., *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. N Engl J Med, 2007. **357**(8): p. 753-61.

11. Pories, W.J., et al., *The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass*. Ann Surg, 1987. **206**(3): p. 316-23.
12. Hickey, M.S., *A New Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus. Could It Be a Disease of the Foregut?* Ann Surg, 1998. **227**.
13. Buchwald, H., et al., *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. Am J Med, 2009. **122**(3): p. 248-256 e5.
14. Carlsson, L.M., et al., *Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects*. N Engl J Med, 2012. **367**(8): p. 695-704.
15. Pories, W., *Is Type II Diabetes Mellitus (NIDDM) a Surgical Disease?* Ann Surg, 1992.
16. Pories, W., *Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus*. Ann Surg, 1995. **222**.
17. *Standards of medical care in diabetes--2011*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**: p. S11-61.
18. Fried, M., et al., *Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m<sup>2</sup>: an integrative review of early studies*. Obes Surg, 2010. **20**(6): p. 776-90.
19. Dixon, J.B., et al., *Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2011. **28**(6): p. 628-42.
20. Deitel, M., *Update: Why diabetes does not resolve in some patients after bariatric surgery*. Obes Surg, 2011. **21**(6): p. 794-6.
21. Dunn, J.P. and S.M. Jagasia, *Case Study: Management of Type 2 Diabetes After Bariatric Surgery*. Clinical Diabetes, 2007. **25**(3): p. 112-114.
22. Lointier, P., *[Priniceps procedure of gastric bypass for morbid obesity]*. Ann Chir, 2006. **131**(6-7): p. 405-8.

23. Schauer, P.R., et al., *Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus*. Ann Surg, 2003. **238**(4): p. 467-84; discussion 84-5.
24. Hall, T.C., et al., *Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity*. Obes Surg, 2010. **20**(9): p. 1245-50.
25. Jurowich, C., et al., *Improvement of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) After Bariatric Surgery-Who Fails in the Early Postoperative Course?* Obes Surg, 2012.
26. Ritz, P. and H. Hanaire, *Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings*. Diabetes Metab, 2011. **37**(4): p. 274-81.
27. Patti, M.E. and A.B. Goldfine, *Hypoglycaemia following gastric bypass surgery--diabetes remission in the extreme?* Diabetologia, 2010. **53**(11): p. 2276-9.
28. Hanaire, H., et al., *High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass*. Diabetes Technol Ther, 2011. **13**(6): p. 625-30.



**AUTEUR :** CLERQUIN Baptiste

**Date de Soutenance :** 08/10/2012

**Titre de la Thèse :**

Equilibre glycémique post-opératoire après Gastric Bypass chez 152 patients souffrant de diabète de type 2 :Facteurs de risque de non-rémission précoce du diabète

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement :** DES de chirurgie générale. DESCQ de Chirurgie viscérale

**Mots-clés :** Chirurgie bariatrique, gastric bypass, diabète, rémission précoce.

**Résumé :**

**Contexte :** Le Gastric Bypass (GBP) améliore l'équilibre glycémique dès les premiers jours post-opératoires avant toute perte de poids. Malgré l'uniformité de la procédure, le bénéfice métabolique varie d'un patient à l'autre amenant dans 20 % des cas à la persistance d'un diabète parfois sévère. Aucune recommandation sur la prise en charge du diabète après GBP n'est consensuelle.

**But de l'étude.** Décrire l'évolution post-opératoire précoce de la glycémie chez les patients diabétique de type 2 et rechercher les facteurs prédictifs de non-rémission à 1 mois. permettant d'identifier les patients devant bénéficier d'un suivi médical renforcé.

**Méthodes :** Nous avons inclus, dans cette étude rétrospective, 152 patients diabétiques consécutifs opérés d'un GBP au CHRU de Lille et au CH de Valenciennes, de janvier 2009 à décembre 2011. Les caractéristiques cliniques et biologiques pré-opératoires et post-opératoires des patients ont été extraites des dossiers cliniques et de la base de données Filemaker de la Lille Cohorte Study (recueil prospectif des données). La rémission précoce était définie, 1 mois après l'intervention, par l'absence de traitement anti-diabétique associée à une glycémie inférieure à 7 mmol/L. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel NCSS 2007. Afin de prédire l'absence de rémission du diabète, nous avons effectué une régression logistique pas à pas s'appuyant sur le calcul de l'aire sous la courbe ROC des variables pertinentes en analyse univariée.

**Résultats :** Le taux de complications post-opératoires sévères (Clavien  $\geq$  3) était de 10,5 %. Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude. Un mois après le GBP, la perte de poids est de  $9,5 \pm 3,1$  %. La glycémie à jeun a diminué de  $1,6 \pm 2,6$  mmol/L associée à une réduction des traitements par antidiabétiques oraux et par insuline. Néanmoins, 61 % des patients sont restés diabétiques selon les critères de l'American Diabetes Association. Seul 1 patient sous insuline sur 33 a présenté une rémission précoce complète alors que 86% des patients diabétiques traités par régime seul avaient normalisé leur glycémie. La réalisation de courbes ROC a montré que l'ancienneté du diabète (AUC = 0,77 ;  $p < 0,001$ ) et la glycémie à jeun à J2 (AUC = 0,80 ;  $p < 0,001$ ) étaient corrélés à l'absence de rémission du diabète. Les patients de notre étude, diabétiques depuis plus de 5 ans ou dont la glycémie à jeun à J2 était supérieure à 7,2 mmol/L avaient un risque de rester diabétique à 1 mois multiplié respectivement par 4 et par 2. Une régression logistique pas à pas a permis d'inclure ces 2 variables dans un modèle mathématique. Quatre-vingt-quinze pourcents des patients dont le score était supérieur ou égal à 3 présentaient une absence de rémission du diabète un mois après GBP.

**Conclusion :** Nous proposons que les patients dont le diabète évolue depuis plus de 7 ans ou présentant une glycémie à jeun à J2 d'un gastric bypass  $\geq 8,3$  mmol/L ou un score pronostic  $\geq 3$  quel que soit leur traitement antidiabétique bénéficient d'une surveillance spécialisée rapprochée au cours du 1<sup>er</sup> mois post opératoire.

**Composition du Jury :**

Président : Monsieur le Professeur F. Pattou

Assesseurs : Monsieur le Professeur G. Lebuffe

Monsieur le Docteur R. Caiazzo

Madame le Docteur M. Cordonnier

Madame le Docteur G. Dezfoulian