



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Effets du bypass gastrique et de l'anneau gastrique sur la satiété : étude comparative à 5 ans

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Décembre 2017 à 16h Au Pôle Recherche

Par Capucine DELEPINE-HOUSSIN

JURY

Présidente:

Madame le Professeur Monique ROMON

Assesseurs:

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO Madame le Docteur Hélène VERKINDT

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Marie PIGEYRE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AET Apport Énergétique Théorique

ADO Antidiabétiques oraux

AG Anneau gastrique

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ASC Aire sous la courbe

BPG Bypass gastrique

CCK Cholécystokinine

DPP4 Dipeptyl-peptidase IV

ENNS Étude Nationale Nutrition Santé

EVA Échelle Visuelle Analogique

G6P Glucose-6-Phosphate

GLP-1 Glucagon-like Peptide-1

HbA1c Hémoglobine glyquée

IMC Indice de masse corporelle

InVS Institut de veille sanitaire

ObÉpi Étude épidémiologique s'intéressant à l'obésité

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PNNS Programme National Nutrition Santé

PYY Peptide YY

SOS Swedish Obese Subjects

Table des matières

Résu	ımé	1
Intro	ductionduction	3
I. O	bésité	3
A.	Définition	3
B.	Prévalence	4
C.	Enjeux socio-économiques	5
D.	Thérapeutiques médicales	6
E.	Thérapeutiques chirurgicales	7
II. Mé	canismes de la chirurgie bariatrique impliqués dans la perte de poids	9
A.	Définition et régulation des sensations de faim et satiété	9
B.	Entéro-hormones : caractéristiques et rôles	12
III. Hy	ypothèses et objectifs	13
Maté	riels et méthodes	15
I. Des	sign de l'étude	15
II. P	opulation	15
III. Cı	ritères d'inclusion / non inclusion / exclusion	16
A.	Critères d'inclusion	16
B.	Critères de non-inclusion	16
C.	Critères d'exclusion	16
IV.	Techniques chirurgicales utilisées	17
A.	Anneau gastrique ajustable	17
B.	Bypass gastrique	18
V. Ev	aluations	19
A.	Composition du repas-test	19
B.	Données recueillies	20
C.	Méthodes statistiques	21
Résu	ıltats	22
I. Caı	ractéristiques des sujets	22
A.	Evolution de l'IMC dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi	23
B.	Evolution de l'HbA1c dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suiv	i 24
	sultats comparatifs entre les groupes « anneau gastrique » et « bypass	25
•	rique »	
Α.	Comparaison de la faim entre les groupes AG et BPG	25

1. Dans le groupe AG	25
Dans le groupe BPG	
3. AG versus BPG	
B. Comparaison de la satiété entre les groupes AG e	
1. Dans le groupe AG	
2. Dans le groupe BPG	
3. AG versus BPG	
C. Comparaison de la xylosémie entre les groupes A	
1. Dans le groupe AG	29
2. Dans le groupe BPG	29
3. AG versus BPG	29
D. Comparaison de la glycémie entre les groupes AG	et BPG 30
1. Dans le groupe AG	30
2. Dans le groupe BPG	31
3. AG versus BPG	31
E. Comparaison du GLP-1 entre les groupes AG et B	PG31
1. Dans le groupe AG	32
2. Dans le groupe BPG	32
3. AG versus BPG	32
F. Comparaison de l'insulinémie entre les groupes AG	et BPG 33
1. Dans le groupe AG	33
2. Dans le groupe BPG	34
3. AG versus BPG	34
G. Comparaison de la leptine entre les groupes AG e	BPG35
1. Dans le groupe AG	35
2. Dans le groupe BPG	35
3. AG versus BPG	36
III. Associations entre les sensations de faim/satiété, l hormonales postprandiales et l'IMC	
IV. Schémas de synthèse des résultats	
Discussion	
I. Interprétation des résultats	
II. Comparaison avec la littérature	
A. Evolution pondérale	
B. Sensations de faim et satiété	
C. Rôle de l'absorption digestive	43

D. La réponse hormonale	44
1. Rôle du GLP-1	44
2. Rôle de la glycémie et de la sécrétion d'insuline	45
3. Rôle de la leptine	46
III. Limitations	47
IV. Perspectives	47
Conclusion	49
Références bibliographiques	50
Annexes	54
Annexe 1 : Classification internationale de la masse corporell fonction de l'Indice de Masse Corporelle, selon l'OMS	
Annexe 2 : Echelle visuelle analogique de faim	55
Annexe 3 : Echelle visuelle analogique de satiété	56
Annexe 4 : Tableaux de synthèse des résultats concernant l'I	IMC et l'HbA1c 57
Annexe 5 : Tableau de synthèse des résultats de l'EVA faim.	58
Annexe 6 : Tableau de synthèse des résultats de l'EVA satié	té 59
Annexe 7 : Tableau de synthèse des résultats du xylose	60
Annexe 8 : Tableau de synthèse des résultats de la glycémie	· 61
Annexe 9 : Tableau de synthèse des résultats du GLP-1	62
Annexe 10 : Tableau de synthèse des résultats de l'insuline	63
Annexe 11 : Tableaux de synthèse des résultats de leptine	64
Annexe 12 : « Cascade de la satiété » selon Blundell	65

RESUME

INTRODUCTION – Le bypass gastrique est connu pour donner de meilleurs résultats pondéraux ainsi que des modifications entéro-hormonales, comparativement à l'anneau gastrique. Toutefois, les mécanismes impliqués dans la régulation les sensations de faim et de satiété après chirurgie ne sont pas clairement élucidés.

OBJECTIF – Comparer les sensations de faim et satiété, après anneau gastrique versus bypass gastrique, chez des sujets obèses et diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans. Nous avons également évalué l'implication de l'absorption digestive et de la réponse hormonale postprandiale (insuline, Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1), leptine) dans l'évolution des sensations de faim et satiété.

METHODE – Suivi prospectif pendant 5 ans d'un groupe de 20 patients opérés d'un anneau gastrique (groupe AG) et d'un second groupe de 30 patients opérés d'un bypass gastrique (groupe BPG). Quatre évaluations ont été réalisées : en préopératoire, à 10 % de perte de poids, à 1 an et à 5 ans de la chirurgie bariatrique. A chaque évaluation, les sensations de faim et de satiété ont été évaluées par échelle analogique visuelle à jeun puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures suivant un repas-test standardisé de 387 kcal, contenant également du D-xylose. Des prélèvements sanguins ont été réalisés toutes les 30 minutes pendant 3 heures suivant le repas-test : xylosémie, glycémie, GLP-1, insulinémie et leptine.

RESULTATS – Les sensations de faim sont moindres après BPG dès 10 % de perte de poids et jusqu'à 5 ans, comparativement à l'AG. Ceci est corroboré par les sensations de satiété, qui sont plus élevées après BPG qu'après AG, tout au long du suivi. L'absorption du D-xylose n'est pas modifiée après AG alors qu'elle est nettement diminuée après BPG. La sécrétion de GLP-1 n'est pas modifiée après AG, alors qu'elle est nettement augmentée après BPG et cela jusqu'à 5 ans. La sécrétion d'insuline n'est pas modifiée après AG, alors que sa cinétique après BPG est caractérisée par un pic de sécrétion précoce et élevé. Le niveau de leptine plasmatique diminue au-delà de 10 % de perte de poids, et notablement à 1 an après

les deux types de chirurgie. Toutefois, à 5 ans le niveau de leptine continue à diminuer après AG alors qu'il remonte après BPG, comparativement à 1 an.

CONCLUSION – Les effets du bypass et de l'anneau gastrique sur la satiété se maintiennent à 5 ans postopératoires. Les modifications des sensations alimentaires après bypass gastrique s'accompagnent d'une majoration de sécrétion de GLP-1 et d'insuline en postprandial précoce, associée à une baisse de l'absorption glucidique, participant ainsi au maintien à 5 ans de l'effet supérieur du BPG comparativement à l'AG, sur les sensations alimentaires.

Introduction

I. Obésité

A. Définition

L'obésité est reconnue comme une maladie depuis 1997 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), définie comme un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes sur la santé. Celle-ci résulte d'un déséquilibre entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques. Il s'agit d'une maladie d'origine multifactorielle, à la fois génétique, environnementale et comportementale.

L'indice de masse corporelle (IMC) est le critère international pour le diagnostic positif de l'obésité. Il se calcule par la formule suivante : poids (kg) / taille au carré (m²). L'OMS a établi une classification de la masse corporelle en fonction de l'IMC (Annexe 1 : Tableau 1), permettant de considérer un individu comme obèse dès lors que son IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m². Cette classification est associée à des seuils correspondants à différents grades d'obésité. Ceux-ci déterminent les risques de comorbidités associées à l'obésité telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, respiratoires, articulaires, ou encore certains cancers. Il faut cependant noter que l'IMC est un outil imprécis, indicateur simple d'utilisation mais ne prenant pas en compte l'âge, le sexe ou encore la répartition du tissu adipeux ni la composition corporelle.

D'autres mesures anthropométriques peuvent permettre d'estimer la composition corporelle, comme la mesure des plis cutanés à l'aide d'une pince à plis, les balances à impédancemétrie, ou encore certaines techniques d'imagerie (scanner, imagerie par résonnance magnétique, absorption bi-photonique à rayons X). Aussi, la mesure du tour de taille ou le calcul du rapport tour de taille / tour de

hanche, permet d'apprécier le type d'obésité (androïde ou gynoïde) de l'individu. Un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes et à 88 cm chez les femmes ou un rapport taille sur hanche supérieur à 0,90 pour les hommes et à 0,85 pour les femmes sont les critères retenus pour définir l'obésité abdominale ou androïde.

B. Prévalence

À l'échelle mondiale, d'après l'OMS, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980. En 2014, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et 600 millions obèses, soit 39 % des adultes étaient en surpoids et 13 % étaient obèses. Dans un classement paru dans The Lancet en 2014, les Etats-Unis et le Mexique sont les pays les plus touchés par l'obésité avec respectivement 33 % et 24 % de leur population adulte atteinte. Les pays les moins touchés sont les pays d'Afrique où la sous-nutrition prédomine. La France se positionne en milieu de classement, avec une population de sujets obèses estimée à 12,3 % (1).

Deux grandes études ont évalué la prévalence de l'obésité en France : l'étude ObÉpi (derniers chiffres publiés en 2012), et l'étude publiée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2006.

L'enquête ObÉpi est une enquête transversale déclarative menée sur plus de 20 000 adultes, tous les trois ans depuis 1997. Dans cette étude, la prévalence de l'obésité a été estimée en 2012 à 15 %, soit près de 6,9 millions de personnes. La prévalence de l'obésité a augmenté de 76,4 % entre 1997 et 2012, avec la présence d'un net gradient socio-économique inverse entre le niveau d'obésité et les niveaux d'éducation et de revenus. La prévalence des formes graves de l'obésité (grades 2 et 3) a augmenté également, passant de 1,5 % de la population en 1997 à 4,3 % en 2012. Cette étude met tout de même en avant un point rassurant : la progression de l'obésité a ralenti, passant de + 3,4 % entre 2009 et 2012 contre + 10,7 % entre 2006 et 2009 (2).

L'estimation issue de l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS), cette fois avec des données anthropométriques mesurées dans 73 centres d'examen de santé de la Sécurité sociale en 2006, a confirmé une prévalence de l'obésité de 16,1 % chez les hommes et de 17,6 % chez les femmes de 18-74 ans (3). Quels que soient les

chiffres, les différentes études s'intéressant à la prévalence de l'obésité s'accordent pour dire que celle-ci continue d'augmenter, avec de nombreux enjeux médico-socioéconomiques à moyen et long terme.

C. Enjeux socio-économiques

L'augmentation de l'obésité touche tous les milieux sociaux, mais les écarts se sont creusés entre les différentes classes socio-professionnelles. Il existe en effet une inégalité socio-économique de l'obésité, comme le suggère l'étude ObÉpi, celleci étant plus fréquente dans les milieux peu favorisés. Ainsi, la prévalence de l'obésité est de 24,1 % lorsque les revenus du foyer sont inférieurs à 1200 euros et de 8,4 % lorsqu'ils sont supérieurs à 3800 euros (2).

L'obésité induit des coûts directs liés aux pathologies qui lui sont associées et des coûts indirects liés aux conséquences de la maladie, telles que les arrêts de travail. Les estimations donnent à penser que l'obésité est responsable d'environ 1 à 3 % des dépenses totales de santé dans la plupart des pays, avec l'exception notable des Etats-Unis où plusieurs études estiment que l'obésité pourrait représenter entre 5 et 10 % des dépenses de santé (4). L'estimation minimale du coût économique du surpoids et de l'obésité en France serait de 2 à 7 % des dépenses de santé, soit environ 5,6 milliards d'euros par an (5) (6).

La fréquence, le coût et les conséquences de l'obésité en font un problème majeur de santé publique à l'origine de la mise en place de mesures gouvernementales comme le Programme National Nutrition Santé (PNNS) instauré depuis 2001, visant à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur ses déterminants environnementaux majeurs : l'alimentation et l'activité physique.

D. Thérapeutiques médicales

La première ligne thérapeutique de l'obésité est la modification du mode de vie, notamment augmenter l'activité physique adaptée et diminuer l'apport alimentaire, afin d'avoir une balance énergétique négative. Au vu de l'impact psycho-social de cette maladie, une prise en charge psychologique est souvent nécessaire.

Des traitements médicamenteux ont été évalués, en association aux règles hygiéno-diététiques, afin d'optimiser la perte de poids.

De nombreux médicaments contre l'obésité, parfois utilisés hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), ont été retirés du marché ces dernières années (dexfenfluramine (Isoméride®), benfluorex (Médiator®), sibutramine (Sibutral®) ...) du fait d'effets indésirables graves (7). Le seul médicament contre l'obésité actuellement disponible en France est l'orlistat (Xenical®, Alli®), inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques agissant par malabsorption des lipides, et entrainant une stéatorrhée. Certains traitements à visée neurologique et/ou psychiatrique ont une action sur la prise alimentaire comme le topiramate ou la naltrexone. Cependant, leur utilisation pour le traitement de l'obésité n'est pas autorisée en Europe du fait d'effets indésirables à long terme, notamment cardiovasculaires (dyslipidémie, hypertension) et psychiatriques (dépression et troubles cognitifs) (8). D'autres molécules sont en cours d'évaluation, notamment des analogues de la leptine (metreleptin), de l'amyline (pramlintide, davalintide), du GLP-1 (exenatide, liraglutide), des inhibiteurs de la lipase (cetilistat) ou encore des agonistes MC4R (RM-493) (9).

Bien que ces traitements semblent prometteurs en association à une modification du mode de vie, le traitement médical de l'obésité est souvent insuffisant pour ramener les patients sévèrement obèses à un poids permettant une situation métabolique satisfaisante. C'est ainsi que la chirurgie bariatrique a fait sa place comme solution thérapeutique, en particulier dans les cas d'obésité sévère.

E. Thérapeutiques chirurgicales

Née du constat que les patients ayant subi d'importantes résections gastriques ou grêliques perdaient du poids de façon significative, la chirurgie bariatrique s'est progressivement développée à partir des années 60 (10). Elle fait actuellement partie des traitements de l'obésité, après échec du traitement médical, chez des patients ayant un IMC \geq 40 kg/m², ou IMC \geq 35 kg/m² avec comorbidité, tel que le diabète de type 2.

De nombreuses études s'accordent pour dire que les résultats des traitements chirurgicaux de l'obésité sur le poids sont supérieurs à ceux du traitement médicamenteux, avec une efficacité variable selon les techniques (11). Le bypass gastrique offre de meilleurs résultats sur le poids à 1, 3 et 5 ans en comparaison à la sleeve gastrectomie (12) (13) (14) et à l'anneau gastrique (15).

En ce sens, l'étude SOS (Swedish Obese Subjects) a étudié la perte de poids liée à la chirurgie bariatrique et la baisse de mortalité ainsi induite, en comparaison au traitement médical, jusqu'à plusieurs années après l'intervention, sur près de 4000 sujets. Les résultats de l'étude après 20 ans de suivi sont représentés dans la figure ci-dessous.

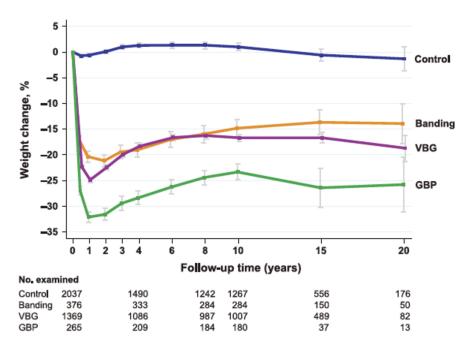


Figure 1 : Résultats de l'étude SOS sur l'efficacité des différentes techniques de chirurgie bariatrique sur le poids de 0 à 20 ans postopératoires.

Dans cette étude longitudinale non randomisée, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée, le poids le plus bas était atteint après 1 à 2 ans avec 32 ± 8 % de perte de poids pour le bypass gastrique, 25 ± 9 % pour la sleeve gastrectomie et 20 ± 10 % pour l'anneau gastrique (13). Une publication récente des résultats de cette étude rapporte une diminution du taux de mortalité par infarctus du myocarde divisée par 2 à 10 ans dans le groupe des patients obèses opérés versus ceux ayant bénéficié d'un traitement médical de leur obésité (16). Aussi, la méta-analyse de Buchwald et al. a montré une amélioration de la plupart des comorbidités liées à l'obésité après chirurgie bariatrique, dont le diabète de type 2 (17).

Ces études ont amené de solides preuves en terme de prise en charge de l'obésité, justifiant maintenant le recours à un traitement chirurgical pour les patients présentant une obésité morbide ou sévère associée à des comorbidités liées à l'obésité. Cependant, progressivement et quelque soit le type de chirurgie, on observe une reprise de poids dans les années qui suivent l'intervention (cf. figure 1).

Ainsi dans l'étude SOS, après 15 ans de suivi, la perte de poids n'était plus « que » de 27 \pm 12 % pour le bypass gastrique, 18 \pm 11 % pour la sleeve gastrectomie et 13 \pm 11 % pour l'anneau gastrique par rapport au poids initial.

II. Mécanismes de la chirurgie bariatrique impliqués dans la perte de poids

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la perte pondérale après chirurgie bariatrique. Tout d'abord la restriction du volume gastrique joue un rôle évident, responsable de quantités ingérées moindres lors des repas. Aussi, la modification d'absorption du glucose induite par le bypass gastrique participe à augmenter son efficacité par rapport à l'anneau gastrique sur la perte de poids et l'équilibre glycémique (18) (19).

Seulement, si seuls ces mécanismes étaient impliqués, les patients seraient amenés à augmenter la fréquence des repas ou à s'orienter vers des aliments à haute densité énergétique de façon à respecter le principe de l'homéostasie énergétique qui est de maintenir un poids stable sur le long terme. Or, il a été montré que les patients opérés mangent moins fréquemment et diminuent leur consommation d'aliments à haute densité énergétique. Cet effet est plus marqué chez les patients ayant bénéficié d'un bypass gastrique (20). La diminution de la consommation d'aliments à haute densité énergétique pourrait être en partie due au fait qu'ils peuvent déclencher chez les sujets opérés un dumping syndrome après leur ingestion (principe du conditionnement négatif). Les modifications hormonales digestives induites par la chirurgie peuvent également influencer les sensations de faim et de satiété et la régulation de la prise alimentaire (21).

A. Définition et régulation des sensations de faim et satiété

La faim est l'état ou sensation perçue de façon consciente comme une nécessité interne qui se traduit par une augmentation de la motivation à rechercher des aliments et à initier une prise alimentaire. Le rassasiement est le processus progressif mettant un terme à un épisode de prise alimentaire et donc en limite sa taille. La satiété est l'état d'inhibition de la sensation de faim. Elle affecte l'intervalle entre les prises alimentaires régulant ainsi la fréquence des prises alimentaires.

La prise alimentaire comprend trois phases :

- Une phase *pré-ingestive* caractérisée par la sensation de faim,
- Une phase *prandiale* correspondant à la période de prise alimentaire et au processus progressif de rassasiement,
- Une phase **postprandiale**, caractérisée par l'état de satiété dont la durée est variable.

La régulation des apports alimentaires peut se faire à la fois sur la quantité d'aliments ingérés au cours d'un épisode de prise alimentaire, ce qui met en jeu le processus de rassasiement, et sur la durée de l'intervalle entre deux prises alimentaires, qui correspond à la période de satiété et dépend notamment de l'action des facteurs de satiété de court terme.

Ainsi, les variations du statut en nutriments sont communiquées au cerveau par des peptides gastro-intestinaux, dépendant du passage intestinal des nutriments au cours du repas (glucose, acides gras et acides aminés), et de la distension gastrique (22). La première fonction du tube digestif est de mener à bien la digestion et l'absorption des nutriments, optimisées par les signaux de satiété qui régulent la motilité et les sécrétions gastro-intestinales. La fonction majeure de ces signaux est de prévenir la surconsommation durant le repas en régulant la taille et la fréquence des prises alimentaires individuelles. Plusieurs sites gastro-intestinaux sont capables de produire les signaux de satiété : l'estomac (ghréline, gastrin-releasing peptide, neuromedin B), le duodénum (cholécystokinine (CCK)), le jéjunum (apoliprotéine A IV), l'iléon et le colon (glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), oxyntomoduline), le pancréas (amyline, entérostatine, glucagon, insuline, polypeptide pancréatique).

L'initiation de la prise alimentaire, déclenchée par la faim, est la réponse comportementale à la perception par le cerveau d'un déficit énergétique, dont l'un des signaux majeurs identifiés est la ghréline. Puis, l'arrivée des aliments dans l'estomac stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui, par voie vagale, transmettent les informations au système nerveux central. Cet effet est toutefois transitoire. L'arrivée des aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'un certain nombre d'hormones ou de peptides (insuline, CCK, PYY, bombésine,

entérostatine, GLP-1, apoprotéine A-IV ...) qui réduisent la prise alimentaire. L'importance physiologique de la plupart de ces peptides n'est pas encore établie. Certains d'entre eux jouent un rôle important et démontré chez l'homme dans la satiété post prandiale : la CCK, l'insuline, le PYY et le GLP-1.

La présence de nutriments dans le tube digestif avant et pendant un repas induit une sensation prématurée de satiété et une diminution de la prise alimentaire, montrant l'importance des chémorécepteurs intestinaux dans la durée de la satiété postprandiale. Ces chémorécepteurs sont situés le long de l'intestin grêle et sont spécifiques de chaque type de nutriment.

Malgré les fluctuations quotidiennes des dépenses énergétiques, les apports alimentaires sont étroitement harmonisés pour maintenir une homéostasie énergétique sur le long terme (22). La perte de poids tend à augmenter la faim et diminuer le métabolisme basal, alors que la prise de poids a des effets inverses. Le cerveau reçoit des signaux hormonaux, nerveux et métaboliques traduisant les réserves adipeuses puis déclenche des adaptations physiologiques compensatoires qui permettent de maintenir l'homéostasie énergétique et de résister au changement pondéral. Le statut des réserves énergétiques du tissu adipeux est communiqué au système nerveux central par les hormones telles que la leptine et l'insuline. Sécrétées respectivement par le tissu adipeux et le pancréas de façon proportionnelle à la masse grasse, la leptine et l'insuline stimulent les voies de régulation satiétogènes en même temps qu'elles inhibent les voies anorexigènes du système nerveux central. Lorsque la réserve énergétique adipocytaire augmente, l'élévation de la leptine et à un degré moindre l'insuline, agit au niveau du cerveau pour diminuer la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique ; elle participe ainsi au signal de satiété. Lorsque la réserve énergétique adipocytaire diminue, il se produit une diminution de ces hormones et donc un effet inverse. Ce système hormonal de rétrocontrôle régule la balance énergétique afin de contrôler la masse grasse.

Une diminution prolongée de la sensation de faim (et/ou un allongement de la sensation de satiété) a été observée de façon plus marquée chez les patients opérés d'un bypass gastrique. Celle-ci n'est pas seulement liée au rassasiement procuré par la restriction gastrique puisqu'elle se prolonge au delà de la période postprandiale

précoce. Un des mécanismes aujourd'hui retenu est la modification des entérohormones impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, qui semble en partie responsable de la meilleure efficacité sur le poids du bypass gastrique par rapport à l'anneau (23).

L'étude de la cinétique pondérale à long terme laisse toutefois à penser que la reprise de poids pourrait être en lien avec une atténuation des effets de la chirurgie bariatrique, entre autres sur les entéro-hormones régulant les sensations de faim et de satiété.

B. Entéro-hormones : caractéristiques et rôles

Ainsi, de nombreuses hormones digestives sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire et de l'homéostasie glucidique. Les principales entérohormones sont exposées dans le tableau 1. Dans notre étude, nous nous intéresserons particulièrement à une d'entre elles : le GLP-1.

Selected GI and pancreatic peptides that regulate food intake

Peptide	Main site of synthesis	Receptors mediating feeding effects	Sites of action of peripheral peptides germane to feeding			Effect on food intakeA
			Hypothalamus	Hindbrain	Vagus nerve	
CCK	Proximal intestinal I cells	CCK1R	X	X	X	1
GLP1	Distal-intestinal L cells	GLP1R	X?	X?	X	į.
Oxyntomodulin	Distal-intestinal L cells	GLP1R and other	X			1
PYY ₃₋₃₆	Distal-intestinal L cells	Y2R	X		X	1
Enterostatin	Exocrine pancreas	F1-ATPase β subunit			X	1
APO AIV	Intestinal epithelial cells	Unknown	X		X	1
PP	Pancreatic F cells	Y4R, Y5R		X	X	1
Amylin	Pancreatic β cells	CTRs, RAMPs	X	X		1
GRP and NMB	Gastric myenteric neurons	GRPR		X	X	į.
Gastric leptin	Gastric chief and P cells	Leptin receptor	?	?	X	į.
Ghrelin	Gastric X/A-like cells	Ghrelin receptor	X	X	X	Ť

CTRs, calcitonin receptors; RAMPs, receptor activity—modifying proteins; GRP, gastrin-releasing peptide; NMB, neuromedin B; GRPR, GRP receptor. X? indicates that it is unclear whether physiologically relevant quantities of GLP1 from the gut evade DPP4-mediated degradation in blood to activate GLP1 receptors in the brain, although these receptors might interact with CNS GLP1 to regulate food Intake. ? Indicates that it seems very unlikely that gastric leptin interacts in a physiologically meaningful way with leptin receptors in the hypothalamus or hindbrain, which are important targets of leptin secreted from adipocytes. Actiect of peripheral peptides on food intake. In some cases, central administration yields opposite results.

<u>Tableau 1</u>: Principaux peptides gastro-intestinaux et pancréatiques intervenant dans la régulation de la prise alimentaire (22)

Le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) est secrété par les cellules L intestinales lors de la phase d'absorption du glucose. Il est issu du clivage du proglucagon, exprimé dans l'intestin, le pancréas et le cerveau. Le GLP-1 est rapidement inactivé dans la circulation par la dipeptyl-peptidase IV (DPP4). Dès sa sécrétion, il agit sur le

système nerveux entérique (24). Lors de son passage dans la veine porte, le GLP-1 agit aussi sur le « glucose sensor » et favorise ainsi l'utilisation du glucose par les tissus périphériques.

Aussi, une partie du GLP-1 sécrété va potentialiser l'action de l'insuline au niveau pancréatique en réponse à l'absorption orale de glucose, c'est l'effet incrétine. Il va stimuler la transcription et la biosynthèse d'insuline de manière à maintenir les réserves d'insuline dans les îlots β de Langerhans (25). Il stimule ainsi la prolifération des cellules β et diminue leur susceptibilité à l'apoptose.

De la même façon, le GLP-1 va inhiber la sécrétion de glucagon, contribuant à limiter les excursions glycémiques postprandiales. Cet effet potentialisateur de la sécrétion insulinique et inhibiteur de la sécrétion de glucagon glucose-dépendante donne au traitement par analogues du GLP-1 toute leur place dans le traitement du diabète de type 2.

Enfin, en ralentissant la vidange gastrique et par son action anorexigène centrale, le GLP-1 diminue la prise alimentaire chez de nombreuses espèces, y compris dans l'espèce humaine (22). Une sécrétion diminuée de GLP-1 pourrait donc contribuer au développement de l'obésité (25).

III. Hypothèses et objectifs

Notre hypothèse est la suivante : la plus grande augmentation postprandiale de GLP-1 et d'insuline après bypass gastrique pourrait induire un rassasiement plus important et plus prolongé, responsable d'une plus grande perte de poids et d'un meilleur maintien de poids, par rapport aux sujets porteurs d'un anneau. Après 5 ans, la reprise pondérale observée dans les études pourrait être liée à une atténuation de la sécrétion ou de l'effet du GLP-1 et de l'insuline sur la satiété. Nous nous attendons également à observer une diminution de la leptine plasmatique à jeun secondaire à la perte de poids après chirurgie, mais qui pourrait à plus long terme (5 ans) entrainer un effet de rétrocontrôle et ainsi favoriser une reprise de poids.

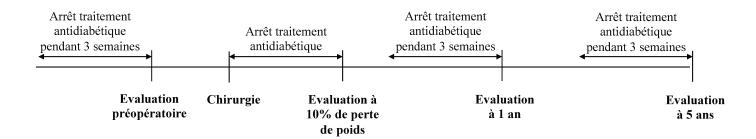
Ainsi, notre étude a pour objectif principal de comparer l'effet de deux techniques chirurgicales, l'anneau et le bypass gastriques, sur les sensations de faim et de satiété en préopératoire, à 10 % de perte de poids puis à 1 an et à 5 ans de la chirurgie. L'objectif secondaire est d'évaluer l'implication de l'absorption du glucose et la sécrétion de GLP-1, d'insuline, de leptine dans la régulation des sensations alimentaires et l'évolution du poids.

MATERIELS ET METHODES

I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, longitudinale, dont l'objectif principal était de comparer l'effet de l'anneau gastrique (AG) et du bypass gastrique (BPG) sur la faim et la satiété, en préopératoire, puis à 10 % de perte de poids, à 1 an et à 5 ans de la chirurgie.

Les objectifs secondaires étaient la comparaison de l'absorption du D-xylose (comme estimateur de l'absorption du glucose) et des réponses hormonales (insuline, leptine et GLP-1) à l'ingestion d'un repas-test standardisé, à ces mêmes temps.



II. Population

50 sujets obèses et diabétiques de type 2 depuis plus d'un an ont été inclus au CHRU de Lille en 2006. Parmi eux, 20 sujets ont bénéficié de la pose d'un anneau gastrique, et 30 d'un bypass gastrique.

4 sujets ont été perdus de vue dans le groupe AG, et 3 dans le groupe BPG à 5 ans.

Les traitements antidiabétiques oraux (ADO) et l'insuline ont été arrêtés 3 semaines avant chaque temps d'évaluation.

III. Critères d'inclusion / non inclusion / exclusion

A. Critères d'inclusion

Les sujets devaient être âgés de 18 à 65 ans. Ils présentaient une obésité au moins de grade 2 (IMC > 35 kg/m²) et ancienne (> 5 ans), résistant à un traitement médical bien conduit depuis plus d'un an. Les patients devaient être atteints d'un diabète de type 2 défini par les critères de l'OMS, diagnostiqué depuis plus d'1 an, quels que soient son ancienneté, ses complications ou son traitement (diététique seule, ADO, insuline).

B. Critères de non-inclusion

Les sujets ne pouvaient être inclus si leur obésité était secondaire à une endocrinopathie, s'ils étaient atteints d'une pathologie chronique non liée à l'obésité (néoplasie, cirrhose, maladie de système ...), en cas d'addiction à l'alcool ou aux stupéfiants, ou en cas de contre-indication à l'anesthésie.

C. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients ayant présenté un événement aboutissant à un démontage chirurgical (intolérance alimentaire complète). En revanche, l'absence d'adhésion au régime recommandé après chirurgie de l'obésité (nourriture mixée, glace ...) n'était pas un critère de sortie.

IV. Techniques chirurgicales utilisées

Deux techniques chirurgicales réalisées par coelioscopie ont été utilisées dans cette étude : le cerclage gastrique (anneau gastrique ajustable), intervention de restriction exclusive, et la dérivation gastro-jéjunale (bypass gastrique) qui associe à la restriction gastrique une malabsorption gastro-duodéno-jéjunale.

A. Anneau gastrique ajustable

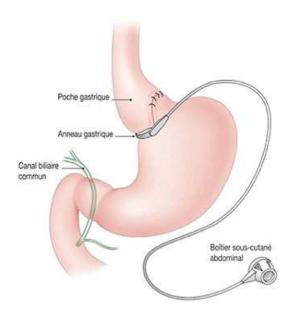


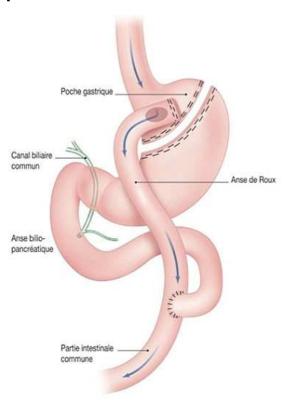
Figure 2 : Anneau gastrique ajustable (source : chirurgieobesitelille.com)

Les anneaux utilisés sont de modèle SAGB® 1^{ère} génération (Obtech, Ethicon). Ils sont constitués d'une bande siliconée présentant un système de ballonnet interne relié à une chambre implantable en titane par un cathéter siliconé. Ils sont positionnés autour de la partie proximale de l'estomac dans le but de créer une poche gastrique d'environ 15 cc, par une technique chirurgicale consensuelle actuelle, la voie Pars Flaccida.

Cette technique consiste en une ouverture de la Pars Flaccida du petit épiploon pour créer un chenal rétrogastrique dans le ligament gastro-phrénique postérieur au dessus de l'arrière cavité des épiploons. L'anneau est positionné dans cet espace avasculaire, après calibration par une sonde gastrique à ballonnet antérieur gonflé juste avant la fermeture de la prothèse.

Après recouvrement de la branche antérieure de l'anneau par une valve gastrique, le cathéter est extériorisé et connecté au boîtier qui est positionné dans un espace sous-cutané au niveau du sternum.

B. Bypass gastrique



<u>Figure 3</u>: Bypass gastrique (source : chirurgieobesitelille.com)

Le bypass gastrique consiste en une gastroplastie par agrafage vertical, pour créer une petite poche gastrique, sur laquelle est anastomosée la partie distale du jéjunum créant ainsi une dérivation gastro-jéjunale, tandis que la partie proximale du jéjunum est anastomosée à environ 1 mètre de la dérivation, sur le jéjunum. Un court-circuit biliaire et pancréatique est ainsi créé.

La réalisation du bypass gastrique comporte trois étapes :

- Réalisation d'une poche gastrique verticale de 20 à 50 cc à la partie proximale de l'estomac ;
- Réalisation de l'anastomose gastro-jéjunale : le jéjunum proximal est en général sectionné de 10 à 100 cm de l'angle de Treitz pour pouvoir réaliser une anse en Y de 100 à 200 cm. L'anse jéjunale est ascensionnée au niveau de la poche gastrique par voie précolique ou transmésocolique ;
- Réalisation de l'anastomose du pied de l'anse.

L'indication du traitement chirurgical et la technique choisie ont été décidées conjointement par l'équipe pluridisciplinaire et le patient, après que ce dernier ait reçu une information claire et loyale sur les bénéfices attendus et les risques potentiels de chacune des techniques.

V. Evaluations

A. Composition du repas-test

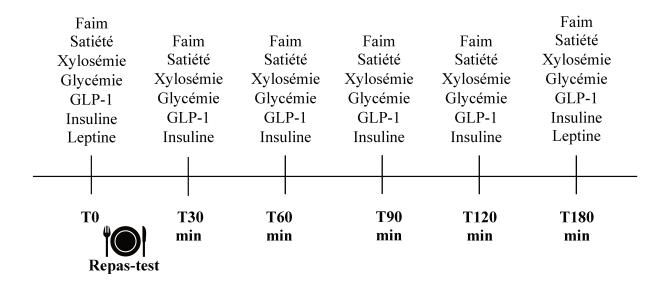
Le repas standardisé était composé de 200 mL de complément alimentaire liquide hypercalorique normoprotidique (Ensure plus®) apportant 300 kcal (12.5 g de protides, 9.9 g de lipides et 40.4 g de glucides) et d'une barre d'Ovomaltine® de 20 g, apportant 87 kcal (2.2 g de protides, 13.1 g glucides, 2.9 g lipides), afin de limiter le biais lié au montage chirurgical. Cela constitue donc un repas comprenant 387 kcal avec 15.2 % de l'Apport Energétique Théorique (AET) en protides, 29.7 % de l'AET en lipides, et 55.1 % de l'AET en glucides. Afin d'évaluer l'absorption, 30 g de D-xylose ont été mélangés à l'Ensure plus®. Le repas devait être ingéré en 15 minutes.

B. Données recueillies

<u>Données anthropométriques</u> : à chaque évaluation ont été recueillis le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanches des sujets.

<u>Effet satiétogène des repas-tests</u> : les sensations de faim et de satiété ont été évaluées par échelle analogique visuelle à jeun puis 30, 60, 90, 120, 180 minutes après le repas-test.

<u>Données biologiques</u>: lors de chaque évaluation, des prélèvements biologiques ont été réalisés à jeun puis 30, 60, 120, 180 minutes après l'ingestion du repas-test, selon le schéma suivant. De plus, l'HbA1c a été mesurée à jeun.



La xylosémie est prélevée sur tube sec et mesurée par colorimétrie. La glycémie est mesurée par des techniques enzymatiques à l'hexokinase G6P déshydrogénase (Boehringer).

Le GLP-1 est prélevé sur un tube EDTA avec inhibiteur de DPP4 conservé à 4°C. L'insuline est prélevée sur un tube contenant de l'inhibiteur d'insulinase, la leptine sur un tube EDTA. Après prélèvement, les tubes sont centrifugés puis le

plasma est récupéré et conservé en aliquots à – 80°C. Enfin, ils sont acheminés au laboratoire de Biochimie dans la carboglace.

Les dosages des différentes hormones sont réalisés sur plasma avec les techniques Elisa de radio-immunologie suivantes :

- GLP-1 total : spécificité de l'anticorps de 100 % pour les formes 7-36, 9-36, 7-37 (RIA Linco)
- Insuline (RIA compétition Phasedeph Insulin Pharmacia)
- Leptine (RIA Wak Chemie)

C. Méthodes statistiques

Les valeurs quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et écart-type à la moyenne (SEM). Le calcul des aires sous la courbe (ASC) a été effectué selon la méthode des triangles. Une transformation logarithmique des variables a été appliquée en cas de distribution ne respectant pas la loi normale avant la réalisation des tests statistiques. Les tests de comparaison ont été réalisés par régression linéaire ajustée sur l'âge et le sexe. Afin d'analyser les données constituées par des mesures répétées (xylosémie, glycémie, GLP-1, insuline, leptine), un modèle linéaire général par mesures répétées a été utilisé. Une valeur de p≤0.05 a été considérée comme significative. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R. Les courbes ont été réalisées avec le logiciel GraphPad.

RESULTATS

I. Caractéristiques des sujets

Les groupes anneau gastrique (AG) et bypass gastrique (BPG) n'étaient pas différents en préopératoire (tableau 2).

	Anneau (Moy ± SEM)	Bypass gastrique (Moy ± SEM)	р
Nombre (n)	20	30	
Sexe ratio	0,67	1,14	ns
Age (années)	52,40 ± 8,52	47,43 ± 7,00	ns
IMC (kg/m ²)	47,88 ± 4,57	51,38 ± 6,92	ns
Masse maigre (%)	53,45 ± 5,50	53,72 ± 4,47	ns
Masse grasse (%)	46,55 ± 5,50	46,28 ± 4,47	ns
HbA1c (%)	8,97 ± 1,56	8,46 ± 1,74	ns

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en préopératoire

(Comparaison réalisée par régression linéaire, ajustée sur l'IMC, l'âge et le sexe)

A. Evolution de l'IMC dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi

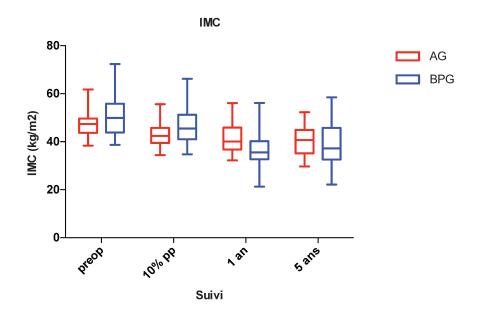


Figure 4 : Evolution de l'IMC dans les groupes AG et BPG durant les 5 années de suivi.

Les valeurs représentent la médiane (ligne horizontale), les quartiles (boîte délimitant le plus bas et le plus haut quartiles) ainsi que les valeurs minimales et maximales.

Dans le groupe AG, les valeurs d'IMC sont plus basses à 10% de perte de poids, 1 an (p=0,0009) et 5 ans (p=0,0005) comparativement au temps préopératoire. De même, dans le groupe BPG, les valeurs d'IMC sont plus faibles à tous les temps de suivi postopératoire (tous les p<0,05) comparativement au préopératoire. Entre AG et BPG, il existe une différence significative sur l'IMC à 1 an avec des valeurs d'IMC supérieures dans le groupe AG comparativement au groupe BPG (p=0,04), mais il n'y a plus de différence à 5 ans (détail des résultats : annexe 4, tableau 1).

B. Evolution de l'HbA1c dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi

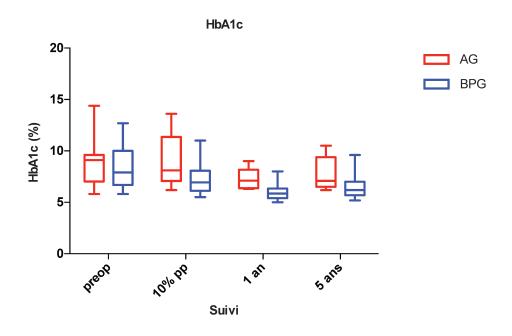


Figure 5 : Evolution de l'HbA1c dans les groupes AG et BPG durant les 5 années de suivi.

Les valeurs représentent la médiane (ligne horizontale), les quartiles (boîte délimitant le plus bas et le plus haut quartiles) ainsi que les valeurs minimales et maximales.

Dans le groupe AG, les valeurs d'HbA1c sont moindres à partir de 1 an après la mise en place de l'anneau (p=0,01) comparativement au préopératoire. Cette diminution se maintient à 5 ans (p=0,05) en comparaison au préopératoire. Dans le groupe BPG, les valeurs d'HbA1c sont précocement diminuées (dès 10 % de perte de poids, p=0,002), et demeurent plus basses à 1 an (p<0,0001) et 5 ans (p<0,0001) comparativement au préopératoire. Entre AG et BPG, il existe une différence sur les valeurs d'HbA1c à 10 % de perte de poids, 1 an et 5 ans, plus basses dans le groupe BPG (tous les p<0.01) (détail des résultats : annexe 4, tableau 2).

II. Résultats comparatifs entre les groupes « anneau gastrique » et « bypass gastrique »

A. Comparaison de la faim entre les groupes AG et BPG

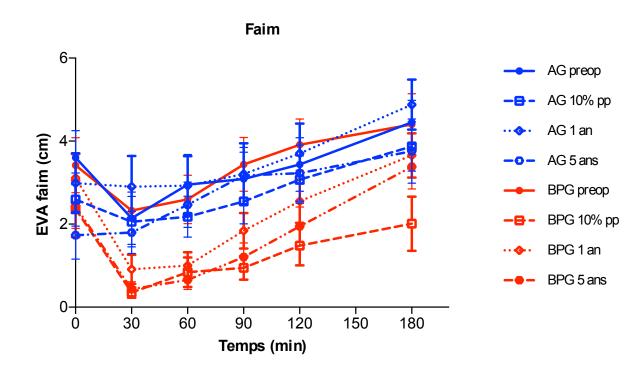


Figure 6 : Evolution de la faim dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

On observe dans les deux groupes une baisse des valeurs de sensation de faim 30 minutes après le repas standardisé, suivie d'une réascension jusqu'à 180 minutes (détail des résultats : annexe 5).

1. Dans le groupe AG

Les valeurs d'EVA de faim ne sont pas différentes à 10 % de perte de poids et à 1 an de suivi comparativement au préopératoire. A 5 ans, les valeurs d'EVA de faim sont plus basses à jeun comparativement au préopératoire (p=0,01), mais ne sont pas différentes en postprandial. A 5 ans, la faim à 30 minutes (nadir) est plus basse qu'à 1 an (p=0,04).

2. Dans le groupe BPG

En postprandial, les valeurs demeurent moindres jusqu'à 180 minutes à 10 % de perte de poids (tous les p<0,05) et à 1 an (tous les p<0,05), et jusque 120 minutes à 5 ans (tous les p<0,05) comparativement au préopératoire. A 5 ans, seule la sensation de faim à 30 minutes diffère comparativement à 1 an, avec un nadir plus bas (p=0,04).

L'ASC des EVA de faim est diminuée dès 10 % de perte de poids (p=0,0009) et jusqu'à 5 ans (p=0,01 à 1 an et p=0,002 à 5 ans), comparativement au préopératoire, et ne diffère pas entre 5 ans et 1 an.

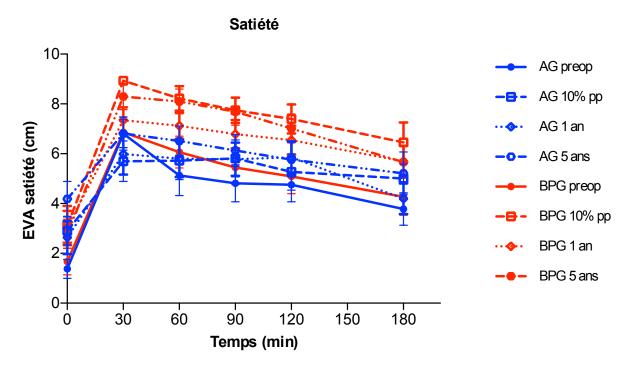
3. AG versus BPG

A perte de poids équivalente (10 % par rapport au poids initial), le BPG est associé à une sensation de faim moindre de 30 à 180 minutes après le repas standardisé, comparativement au groupe AG (tous les p<0,05).

A 1 an de suivi, la sensation de faim n'est pas différente entre les deux groupes à jeun, mais demeure abaissée dans le groupe BPG durant toute la phase postprandiale (tous les p<0,05).

A 5 ans, seules les valeurs à 30, 60 et 90 minutes diffèrent entre les deux groupes, plus basses après BPG qu'après AG (tous les p<0,02).

B. Comparaison de la satiété entre les groupes AG et BPG



<u>Figure 7</u> : Evolution de la satiété dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

La cinétique des sensations de satiété est en miroir avec celle des sensations de faim, avec un pic de satiété 30 minutes après l'ingestion du repas-test, suivi d'une diminution progressive dans les deux groupes (détail des résultats : annexe 6).

1. Dans le groupe AG

Les valeurs d'EVA satiété ne sont pas modifiées à 10 % de perte de poids et à 1 an de suivi comparativement au préopératoire. A 5 ans, seule la sensation basale de satiété est plus importante comparativement au préopératoire (p=0,0002). L'ASC est plus élevée à 5 ans comparativement au préopératoire (p=0,04).

2. Dans le groupe BPG

Les valeurs d'EVA satiété postprandiales sont significativement plus élevées à 10 % de perte de poids comparativement au préopératoire à tous les temps (tous les p<0,05).

Etonnamment, à 1 an de suivi, on n'observe plus de différence significative sur la satiété, tant avant qu'après ingestion du repas standardisé.

A 5 ans, les valeurs de satiété sont à nouveau plus élevées de 30 à 120 minutes comparativement au préopératoire (tous les p<0,05).

Les ASC des EVA satiété sont plus hautes à 10 % de perte de poids (p=0.007) et à 5 ans (p=0.02) comparativement au préopératoire, mais pas à 1 an.

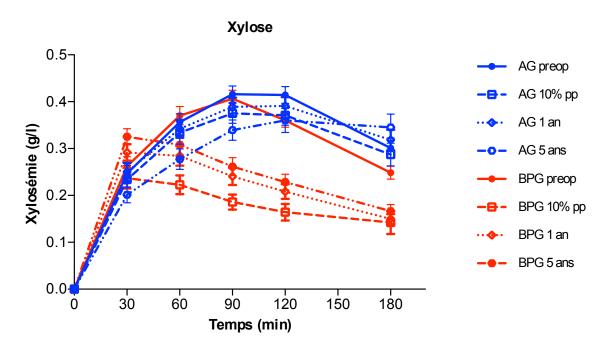
3. AG versus BPG

A perte de poids égale (10 % par rapport au poids initial), les valeurs d'EVA satiété sont plus élevées dans le groupe BPG de 30 à 120 minutes, par rapport au groupe AG (tous les p<0,05), avec une ASC plus élevée dans le groupe BPG (p=0,01).

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes à 1 an, tant à jeun qu'après le repas-test.

A 5 ans, seule la valeur basale d'EVA satiété est plus haute dans le groupe AG comparativement au groupe BPG (p=0,04), et il n'y a pas de différence pour l'ASC.

C. Comparaison de la xylosémie entre les groupes AG et BPG



<u>Figure 8</u> : Evolution de la xylosémie dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

La cinétique de xylosémie en préopératoire et après pose d'AG, est caractérisée par une augmentation progressive de la xylosémie jusqu'à 90-120 minutes, suivie d'une diminution. Après BPG, le profil d'absorption du xylose est nettement modifié avec une valeur maximale à 30 minutes, suivie d'une diminution rapide dès 60 minutes (détail des résultats : annexe 7).

1. Dans le groupe AG

Il n'y a pas de différence sur les valeurs de xylosémie à 10 % et 1 an comparativement au préopératoire. A 5 ans, les valeurs de xylosémie à 30 et 60 minutes sont significativement moindres comparativement au préopératoire (tous les p=0,01). Les ASC de xylosémie ne sont pas différentes après AG comparativement au préopératoire.

2. Dans le groupe BPG

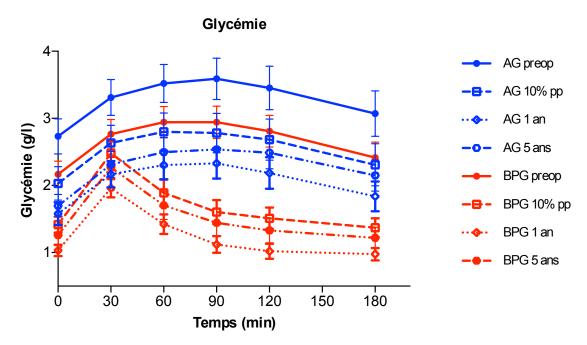
Après BPG, il n'y a pas de différence à 30 minutes, comparativement au temps préopératoire, sauf à 5 ans, où la valeur est plus haute. A partir de 60 minutes, la xylosémie demeure significativement plus basse après chirurgie comparativement au préopératoire (tous les p<0,05). Les ASC sont clairement diminuées après BPG comparativement au préopératoire (tous les p<0.0001).

3. AG versus BPG

La xylosémie postprandiale est plus basse à partir de 60 minutes après BPG dès 10 % de perte de poids (tous les p<0,005), et à partir de 90 minutes à 1 an de suivi (tous les p<0,0001). A 5 ans de suivi, la xylosémie à 30 minutes est plus élevée dans le groupe BPG puis redevient plus basse dès 90 minutes (tous les p<0.05).

Les ASC sont significativement diminuées dans le groupe BPG à 10 % de perte de poids et à 1 an, comparativement au groupe AG (tous les p<0,0001), mais plus à 5 ans.

D. Comparaison de la glycémie entre les groupes AG et BPG



<u>Figure 9</u> : Evolution de la glycémie dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

Les cinétiques de glycémie sont assez superposables aux cinétiques de xylosémie. Dans le groupe AG, on observe une augmentation des valeurs de glycémie jusqu'à 60-90 minutes puis une diminution progressive jusque 180 minutes. La réponse glycémique est différente dans le groupe ayant bénéficié d'un BPG, marquée par une valeur maximale à 30 minutes, puis une diminution rapide jusqu'à 180 minutes (détail des résultats : annexe 8).

1. Dans le groupe AG

A 10 % de perte de poids, la glycémie à jeun est plus basse (p=0,04), mais sans baisse significative des valeurs de glycémie postprandiale comparativement au préopératoire. A 1 an, les valeurs de glycémie sont plus basses à jeun comme en postprandial comparativement au préopératoire (tous les p<0,05). A 5 ans de suivi, la glycémie est moindre à tous les temps de prélèvement comparativement au préopératoire (tous les p<0,05). A 5 ans, la glycémie postprandiale tardive (à 180 minutes) est plus élevée qu'à 1 an (p=0,046).

Les ASC de glycémies sont diminuées à 1 an (p=0.002) et 5 ans (p=0.01) comparativement au préopératoire.

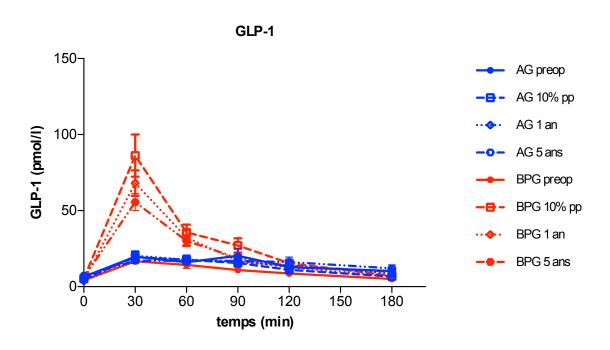
2. Dans le groupe BPG

Les valeurs de glycémie sont diminuées après intervention, à jeun comme en postprandial, dès 10 % de perte de poids avec un effet qui se maintient jusqu'à 5 ans postopératoires (tous les p<0,05). Aussi, les ASC sont moindres à tous les temps de suivi, comparativement au temps préopératoire (tous les p<0,0001).

3. AG versus BPG

Les glycémies sont plus hautes à tous les temps de prélèvement, sauf à 30 minutes dans le groupe AG (tous les p<0,05) comparativement au groupe BPG. Les ASC dans le groupe anneau gastrique, sont plus élevées dès 10 % de perte de poids (tous les p<0,05).

E. Comparaison du GLP-1 entre les groupes AG et BPG



<u>Figure 10</u>: Evolution du GLP-1 plasmatique dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

La cinétique du GLP-1 n'apparaît pas être modifiée après mise en place de l'AG et est caractérisée par l'absence de fluctuations postprandiales. Après BPG, il existe un pic précoce de sécrétion de GLP-1 à 30 minutes, suivi d'une rapide diminution ; réponse qui persiste jusqu'à 5 ans après l'intervention (détail des résultats : annexe 9).

1. Dans le groupe AG

Il n'y a pas de différence significative des valeurs de GLP-1 jusqu'à 5 ans après anneau gastrique comparativement au préopératoire.

2. Dans le groupe BPG

Après BPG, la sécrétion de GLP-1 est marquée par un pic à 30 minutes (p<0,0001), avec maintien de valeurs plus hautes jusqu'à 180 minutes, à 10 % de perte de poids, 1 an et 5 ans comparativement au préopératoire (tous les p<0,05). Aussi, les niveaux de GLP-1 ne sont pas différents comparativement au 1 an.

Les ASC de GLP-1 sont augmentées à tous les temps du suivi postopératoire comparativement au préopératoire (tous les p<0,002).

3. AG versus BPG

Jusqu'à 5 ans après l'intervention, la sécrétion de GLP-1 demeure plus élevée dans le groupe BPG à 30 et 60 minutes (tous les p<0,05) comparativement à l'AG. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en phase postprandiale plus tardive (à partir de 90 minutes).

Insuline 200 -B - AG preop -B - AG 10% pp 150 -O - AG 5 ans -D - BPG 10% pp -B - BPG 10% pp -B - BPG 1 an -O - BPG 5 ans

F. Comparaison de l'insulinémie entre les groupes AG et BPG

Figure 11 : Evolution de l'insulinémie dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

120

90

Temps (min)

150

180

60

30

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

Les cinétiques d'insulinémie sont globalement superposables aux cinétiques de GLP-1. On observe dans le groupe AG une élévation modérée et progressive des valeurs d'insuline en phase postprandiale, avec des valeurs maximales à 60 minutes, homogènes aux différents temps de suivi, sans modification de la cinétique sécrétoire après l'intervention.

Après BPG, il existe un pic d'insuline postprandial précoce à 30 minutes, suivi d'une diminution rapide de l'insulinémie; réponse qui persiste jusqu'à 5 ans après l'intervention (détail des résultats : annexe 10).

1. Dans le groupe AG

L'insulinémie à jeun est diminuée à 1 an (p=0,03) mais plus à 5 ans après la pose de l'AG, comparativement au préopératoire, sans différence observée après le repas standardisé. Les ASC d'insulinémie ne sont pas différentes.

2. Dans le groupe BPG

Les valeurs à jeun sont plus basses en postopératoire à tous les temps de suivi (p=0,002 à 10 % de perte de poids, p<0,0001 à 1 et 5 ans). A 30 minutes, les valeurs d'insulinémie sont plus élevées à 10 % de perte de poids (p=0,0008), 1 an (p=0,002), puis 5 ans (p=0.05) après chirurgie, comparativement au préopératoire. Il n'y a pas de différence entre 5 ans et 1 an.

La sécrétion postprandiale tardive d'insuline (à partir de 90 minutes) est significativement moindre jusqu'à 5 ans après intervention, comparativement au préopératoire (tous les p<0,0001). Les ASC d'insulinémie ne sont pas différentes.

3. AG versus BPG

Après chirurgie, il existe une différence significative entre les groupes sur la sécrétion d'insuline à 30 minutes avec des valeurs plus élevées dans le groupe BPG à 10 % de perte de poids, 1 an et 5 ans comparativement au groupe AG (tous les p<0,05). A perte de poids équivalente (10 % de perte de poids), l'insulinémie est plus basse à 90 minutes dans le groupe BPG comparativement à l'AG (p=0,02).

A 1 an de suivi, le niveau d'insuline reste plus bas chez les patients ayant bénéficié du BPG de 90 à 180 minutes comparativement ceux du groupe AG (tous les p<0,05).

Après 5 ans, l'insulinémie est plus basse à tous les temps de prélèvement postprandiaux, sauf à 30 et 60 minutes (tous les p<0,05) dans le groupe BPG.

G. Comparaison de la leptine entre les groupes AG et BPG

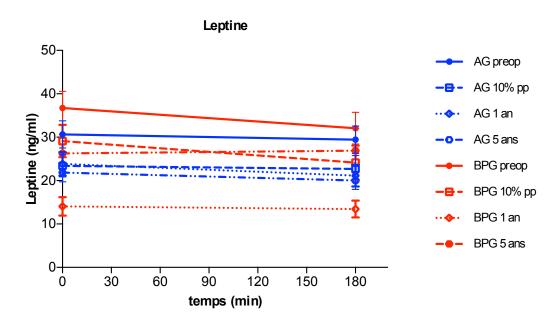


Figure 12 : Evolution de la leptinémie dans les groupes AG et BPG durant les 5 ans de suivi.

Les valeurs représentent les moyennes et SEM.

Globalement, les valeurs de leptinémie à jeun diminuent après chirurgie, audelà de 10 % de perte de poids. Les cinétiques des valeurs de leptine montrent une légère diminution en phase postprandiale, sauf pour les valeurs postprandiales mesurées à 5 ans après bypass gastrique (détail des résultats : annexe 11).

1. Dans le groupe AG

Les valeurs de leptine sont diminuées à jeun comme à 180 minutes à 1 an et 5 ans de suivi après anneau gastrique comparativement au préopératoire (tous les p=0,03). L'ASC de leptine est plus basse à partir de 1 an de suivi comparativement au préopératoire (tous les p<0,05).

2. Dans le groupe BPG

Il existe une diminution significative des valeurs de leptine à jeun à 1 an (p<0,0001) et 5 ans (p=0,02) comparativement au préopératoire. A 180 min, la diminution de leptine est observée à 1 an (p=0.0007) mais n'est pas observée à 5 ans comparativement au préopératoire. A 5 ans, les niveaux de leptine sont plus élevés à jeun (p=0,02) comme à 180 minutes (p=0,007), comparativement à 1 an.

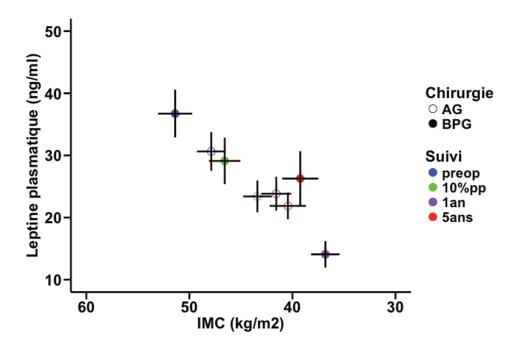
L'ASC est plus basse à 1 an comparativement au préopératoire (p=0,004), mais pas significativement différente à 10 % de perte de poids ni à 5 ans.

3. AG versus BPG

A perte de poids équivalente (10 %), les valeurs de leptine sont similaires entre le BPG et l'AG. Elles sont plus élevées 1 an après AG comparativement au BPG (tous les p<0,05), mais à 5 ans elles tendent à remonter après BPG alors qu'elles continuent à diminuer après AG. Seule l'ASC à 1 an diffère entre AG et BPG (p=0.02).

III. Associations entre les sensations de faim/satiété, les cinétiques hormonales postprandiales et l'IMC.

Enfin, nous avons exploré les relations entre sensations de faim et satiété, cinétiques hormonales et évolution de l'IMC. Les ASC de faim sont inversement associées aux ASC de satiété, comme attendu (β = -0,67 ; sd = 0,08 ; p<0,0001). Aucune association significative n'a été observée entre les ASC de faim/satiété (variables dépendantes dans le modèle) et les ASC de xylosémie, glycémie, GLP-1, insulinémie et leptinémie (variables indépendantes). Seule l'évolution de la leptinémie à jeun (variable dépendante dans le modèle) est positivement associée à l'évolution de l'IMC, telle que la leptine plasmatique diminue de 1,26 ± 0,16 ng/ml par kg/m² d'IMC (p<0,0001) dans le groupe BPG tout au long du suivi ; et de 0,15 ± 0,22 ng/ml (p=0,49) dans le groupe AG (p interaction du type de chirurgie = 0,0006) (figure 13).



<u>Figure 13</u>: Evolution de la relation leptine à jeun – IMC pour chaque type de chirurgie et chaque temps de suivi.

L'axe des abscisses représente l'IMC en ordre décroissant, et l'axe des ordonnées la concentration plasmatique de leptine en ng/ml en ordre croissant. Les points représentent l'intersection les valeurs moyennes d'IMC et leptine plasmatique pour chaque chirurgie et temps de suivi, les barres représentent les écart-types à la moyenne.

IV. Schémas de synthèse des résultats

	10 % -VS- pr	réopératoire	1 an -VS- pr	éopératoire	5 ans -VS- p	réopératoire	5 ans -\	/S- 1 an
	AG	BPG	AG	BPG	AG	BPG	AG	BPG
Faim	=	↓ postprandiale	=	↓ postprandiale	↓ à jeun	↓ postprandiale	↓ à 30' (nadir)	↓ à 30' (nadir)
Satiété	=	↑ postprandiale	=	=	↑ à jeun	↑ postprandiale	=	=
Absorption du xylose	=	↓ à partir de 60'	=	↓ à partir de 60'	↓ à 30 et 60'	↑ à 30' ↓ à partir de 60'	=	=
Glycémie	↓ à jeun	4	•	•	•	Ψ	ሶ à 180'	=
Sécrétion de GLP-1	=	↑ postprandiale	=	↑ à 30 et 60'	=	↑ postprandiale	=	=
Sécrétion d'insuline	=	V à jeun ↑ à 30' V de 90 à 180'	↓ à jeun	V à jeun ↑ à 30' V de 90 à 180'	=	V à jeun ↑ à 30' V de 90 à 180'	=	=
Niveau de leptine plasmatique	=	=	•	Ψ	•	↓ à jeun	Ψ	^
IMC	\	•	•	•	\	•	=	П
HbA1c	=	¥	•	•	•	•	=	=

<u>Tableau 3</u>: Evolution longitudinale après chirurgie

Abréviations : = : pas de différence significative ; \uparrow , ψ : différence significative ; ' : minutes

		AG -VS- BPG	
	10 % pp	1 an	5 ans
Faim	AG > BPG postprandiale	AG > BPG postprandiale	AG > BPG de 30 à 90'
Satiété	AG < BPG postprandiale	AG ≤ BPG postprandiale	AG > BPG à jeun AG ≤ BPG postprandiale
Absorption du xylose	AG > BPG à partir de 60'	AG > BPG à partir de 30'	AG≥BPG
Glycémie	AG > BPG	AG > BPG	AG > BPG
Sécrétion de GLP-1	AG < BPG à 30 et 60'	AG < BPG à 30 et 60'	AG < BPG à 30 et 60'
Sécrétion d'insuline	AG = BPG à jeun AG < BPG à 30' AG > BPG à 90'	AG = BPG à jeun AG < BPG à 30' AG > BPG de 90 à 180'	AG = BPG à jeun AG < BPG à 30' AG > BPG de 90 à 180'
Niveau de leptine plasmatique	AG = BPG	AG > BPG	AG ≤ BPG
IMC	AG = BPG	AG > BPG	AG = BPG
HbA1c	AG > BPG	AG > BPG	AG > BPG

<u>Tableau 4</u>: Comparaison des groupes AG et BPG aux différents temps de suivi

Abréviations : = : pas de différence significative ; >, < : différence significative ; ≥, ≤ : tendance

Les sensations de faim sont moindres après BPG qu'après AG et cela de 10 % de perte de poids à 5 ans. Ceci est corroboré par le fait que les sensations de satiété sont plus élevées après BPG qu'après AG, de 10 % de perte de poids à 5 ans. L'absorption du xylose n'est pas modifiée après AG alors qu'elle est nettement diminuée après BPG, de 10 % de perte de poids à 5 ans. La glycémie s'améliore après les deux types de chirurgie ; ceci s'observe dès 10 % de perte de poids après BPG et à 1 an après AG. La sécrétion de GLP-1 n'est pas modifiée après AG, alors qu'elle est nettement augmentée après BGP, jusqu'à 5 ans. La sécrétion d'insuline

n'est pas modifiée après AG, alors que sa cinétique est nettement modifiée après BPG, caractérisée par un pic précoce puis une diminution importante. Le niveau de leptine plasmatique diminue au-delà de 10 % de perte de poids, et notablement à 1 an pour les deux types de chirurgie. Toutefois, à 5 ans le niveau de leptine continue à diminuer après AG alors qu'il remonte après BPG, comparativement à 1 an.

DISCUSSION

I. Interprétation des résultats

Nous avons étudié les sensations alimentaires et les niveaux d'hormones impliquées dans la régulation de l'appétit après chirurgie bariatrique, afin d'identifier si ceux-ci peuvent expliquer la plus grande perte de poids après BPG, comparativement à l'AG.

Afin de différencier les effets propres de la chirurgie des effets liés à la perte de poids, nous avons comparé les sensations de faim et de satiété ainsi que les hormones, à perte de poids équivalente (10 % du poids initial). Puis, afin d'identifier les effets plus tardifs, nous avons comparé les sensations de faim et de satiété ainsi que les cinétiques hormonales à 1 an et à 5 ans après chirurgie.

Peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la satiété jusqu'à 5 ans après chirurgie bariatrique, et sa corrélation aux hormones impliquées dans la régulation de l'appétit n'a jamais été démontrée. Le point fort de notre étude est de montrer que les effets de l'AG et du BPG sur la faim et la satiété se maintiennent à 5 ans postopératoires.

L'IMC reste inférieur à l'IMC initial après 5 ans de suivi dans les deux types de chirurgie, avec une perte de poids qui est supérieure après BPG à 1 an, comparativement à l'AG, mais sans différence à 5 ans.

Après BPG, la diminution de l'IMC, comme la diminution d'absorption du xylose (reflétant une diminution d'absorption du glucose), et la diminution de la leptine plasmatique ne sont pas associées à une augmentation des sensations de faim, comme on pourrait s'y attendre. En particulier, la leptine diminue parallèlement à l'IMC au moins jusqu'à 1 an, sans recrudescence des sensations de faim et voire même une diminution. L'augmentation de la sécrétion du GLP-1 et de l'insuline pourrait jouer un rôle compensatoire en augmentant les sensations de rassasiement et satiété postprandiales.

De même, après AG, la perte de poids n'est pas compensée par une augmentation des sensations de faim ; cela d'une part en l'absence de modification des sécrétions de GLP-1 et d'insuline, et d'autre part en présence d'une diminution de la leptine plasmatique parallèlement à la diminution de l'IMC. Une explication serait la mise en tension des mécanorécepteurs de la paroi gastrique par l'AG, ce qui stimulerait les voies satiétogènes.

Toutefois, on peut s'interroger sur la réascension du niveau de leptine à 5 ans dans le groupe BPG. Une hypothèse possible est la réaugmentation des réserves graisseuses 5 ans après BPG comparativement à 1 an, alors que ces réserves continueraient à diminuer très progressivement après AG, ce qui finalement aiderait à maintenir une action stimulante sur les voies hypothalamiques satiétogènes après BPG. Toutefois, on ne peut pas exclure la réapparition d'une leptino-résistance à distance du BPG, qui pourrait secondairement favoriser la reprise de poids.

II. Comparaison avec la littérature

A. Evolution pondérale

Le BPG est connu pour donner de meilleurs résultats sur le poids comparativement à l'AG, notamment après 5 années de suivi (26), ce qui concorde avec nos observations.

Dans notre travail, quelle que soit la technique chirurgicale, l'IMC à 5 ans reste inférieur à l'IMC préopératoire mais nous n'avons pas montré de différence sur l'IMC entre 1 et 5 ans. Les études qui se sont intéressées aux effets de la chirurgie bariatrique sur le poids à long terme montrent effectivement un échappement progressif de ces effets, mais avec un poids qui reste inférieur au poids préopératoire (14) (27) (28), même 20 ans après dans le cas du BPG (29).

Il serait intéressant de poursuivre le suivi de nos sujets afin d'objectiver le regain pondéral.

B. Sensations de faim et satiété

Anneau et bypass gastriques sont connus pour diminuer les sensations de faim (30) (31), mais aucune étude n'a à ce jour comparé les effets de ces deux techniques sur l'appétit à long terme. En 2006, Korner et al a montré que la satiété était plus importante après BPG à 26,7 ± 1,5 mois, comparativement à l'AG et aux sujets contrôles obèses non opérés (32). De façon concordante, à 1 an de suivi, nous avons observé une sensation de satiété postprandiale supérieure après BPG comparativement à l'AG, mais n'avons pas montré de différence 5 années après la chirurgie. Avant le repas-test cependant, le niveau de satiété dans notre étude est supérieur dans le groupe AG, mais avec un résultat dans les limites de la significativité (p=0,04), qui peut toutefois refléter le niveau plus élevé de leptine plasmatique.

Notre population étant composée de patients diabétiques de type 2, il est intéressant de s'interroger sur le rôle propre du diabète dans les sensations alimentaires. Un niveau de glycémie élevé est associé à une sensation de faim moindre. De la même façon, une baisse de la glycémie est responsable d'une sensation de faim accrue (33). Ainsi, les sujets diabétiques, notamment ceux dont la maladie n'est pas contrôlée, avec des hypoglycémies iatrogènes ou une hyperglycémie chronique, pourraient avoir des sensations alimentaires modifiées, comparativement à des sujets sains.

Nous avons observé avec l'AG une baisse de la sensation de faim à jeun, jusqu'à 5 ans de suivi. Ces résultats supportent l'hypothèse que l'anneau exerce un effet inhibiteur sur le système central de régulation de l'appétit, qui est actif même en période de jeûne. Cet effet pourrait jouer un rôle dans le maintien de la perte de poids du groupe AG, alors que l'appétit devrait augmenter de par la perte pondérale.

C. Rôle de l'absorption digestive

Dans notre étude, nous avons utilisé la mesure de la xylosémie comme marqueur d'absorption du glucose. Ce monosaccharide à 5 carbones est absorbé au

niveau duodéno-jéjunal. Son absorption est similaire à celle du glucose, car il stimule le transport du sodium et dépend du sodium pour son transport (34). Il mimerait ainsi l'absorption du glucose au niveau de l'intestin proximal, et permettrait d'estimer la qualité d'absorption intestinale du glucose.

Nous avons observé une modification de la cinétique d'absorption du xylose chez les patients ayant bénéficié d'un BPG. On observe un pic d'absorption à 30 minutes, puis une baisse rapide. L'absorption du xylose est ainsi altérée, comme en témoigne l'ASC du xylose plus faible que dans le groupe AG. Ce phénomène pourrait concourir à la plus grande perte de poids chez les patients ayant bénéficié d'un BPG. La cinétique d'absorption du glucose est superposable à la cinétique de la glycémie, ainsi l'absorption diminuée concoure également à la plus faible insulinémie observée en postprandial tardif après BPG. Baud et al. a récemment mis en évidence que l'absorption du glucose nécessite la présence d'acides biliaires et que l'altération de ce mécanisme après BPG est responsable en partie de la rémission post chirurgicale précoce du diabète (19). Cependant, il n'a pas été étudié dans la littérature le lien entre absorption du xylose et acides biliaires, et nos résultats sont donc à interpréter avec prudence sur ce point.

Par ailleurs, la consommation de D-xylose stimule la sécrétion de GLP-1 de manière plus intense que le glucose chez des sujets sains (35), mais cela n'a pas été étudié chez les sujets diabétiques de type 2.

D. La réponse hormonale

1. Rôle du GLP-1

En accord avec les résultats de notre étude, il a été montré qu'après mise en place d'un AG, les taux de GLP-1 ne sont pas modifiés (36).

Nos résultats concernant la sécrétion de GLP-1 sont concordants avec ceux de la littérature, à savoir une augmentation à jeun et postprandiale de ces taux après BPG (37) (38) (39), dès 1 an postopératoire et jusqu'à 5 ans.

Nous avons montré que les changements de concentrations plasmatiques de GLP-1 après le repas étaient concomitants à l'évolution des sensations de faim et de

satiété. De nombreuses études s'accordent pour dire que l'effet satiétant du BPG est lié en partie aux niveaux élevés GLP-1 qu'il induit en période postprandiale (40). Cet effet hormonal, associé à la restriction du volume gastrique, mène à une meilleure satiété et permet une perte de poids durable.

Il a par ailleurs été suggéré que, parce que la procédure chirurgicale modifie le mécanisme physiologique de la vidange gastrique, exclut le duodénum et raccourcit la longueur de l'intestin grêle, le changement de la réponse hormonale peut être dû à un contact précoce entre les nutriments et les cellules L situé dans la partie la plus distale de l'intestin (23) (41).

Notre étude indique que l'augmentation du GLP-1 en réponse à l'ingestion d'un repas intervient à un stade précoce après BPG, ce qui laisse à penser qu'elle est liée aux modifications anatomiques plus qu'à la perte de poids. Une élévation du GLP-1 à jeun a été décrite après perte de poids, et suggère que l'on aurait pu observer ce même effet après 5 ans, au vu de l'amaigrissement de nos sujets.

Aussi, les réponses du GLP-1 semblent également corrélées aux différents niveaux de perte de poids. Une étude a montré que les patients ayant perdu 20 % de leur poids après BPG ont des taux de GLP-1 plus bas que ceux qui ont perdu 40 % de leur poids après la chirurgie (41).

A noter que 20 ans après BPG, les taux postprandiaux élevés de GLP-1 persistent, comparé à des sujets obèses contrôles non opérés (29).

2. Rôle de la glycémie et de la sécrétion d'insuline

L'étude de Naslünd a montré une baisse de la glycémie et de l'insulinémie jusqu'à 20 ans après BPG (29).

Concernant la glycémie, nous avons observé une baisse prolongée des valeurs après chirurgie dans nos deux groupes, avec un effet plus marqué après BPG. La chirurgie bariatrique est connue pour améliorer la tolérance glucidique (42), à la fois par modification de l'absorption du glucose, mais aussi par effet incrétine sur l'insuline.

L'amélioration de l'HbA1c dans nos deux groupes à partir d'un an de suivi témoigne de cette meilleure tolérance aux glucides.

Cependant, entre 1 et 5 ans de suivi, il est intéressant de noter que dans notre étude la glycémie postprandiale tardive à 180 minutes tend à remonter chez les patients porteurs d'AG. L'efficacité de l'anneau sur le contrôle glycémique, est, comme pour le poids, connue pour s'amoindrir au fil du temps (43), posant souvent la question d'une réintervention afin de maintenir l'homéostasie glucidique à long terme. En 2013, Robert et al. a identifié certains facteurs comme étant prédictifs de rémission du diabète après chirurgie bariatrique, indépendamment de la technique, à savoir un IMC \leq 50 kg/m², une ancienneté de diabète \leq 4 ans, une HbA1c \leq 7.1 %, une glycémie à jeun < 1.14 g/l et l'absence d'insulinothérapie (44).

D'autre part, l'insulinémie à jeun diminue dans nos deux groupes après chirurgie, en lien avec l'amélioration de l'insulinosensibilité induite par la réduction pondérale.

Aussi, certains auteurs ont mis en lumière l'importance de la baisse de leptine dans la restauration de l'insulinosensibilité après chirurgie bariatrique (45), ce qui concorde avec nos observations, à savoir une baisse de la leptinémie dans les deux groupes dès une année de suivi.

Le pic insulinique en réponse à l'élévation précoce de la glycémie après BPG a déjà été observé chez les sujets ayant subi une chirurgie malabsorptive (46), de façon plus rapide (à 30 minutes) et à des taux supérieurs à ceux observés avec AG (38). Cette élévation précoce de la concentration plasmatique d'insuline pourrait influencer la prise alimentaire. En effet, l'insuline a été identifiée comme hormone anorexigène (47), et sa sécrétion exagérée à 30 minutes pourrait concourir à la sensation de satiété accrue à ce même temps après BPG.

3. Rôle de la leptine

Dans la littérature, les niveaux de leptine diminuent après tout type de perte de poids, que ce soit par régime, AG (34) ou BPG (48). Dans notre étude, nous avons remarqué que 10 % de perte de poids ne semblait pas suffisant pour une diminution significative du niveau de leptine plasmatique. Nous avons constaté une diminution significative de la leptine dès 1 an de suivi dans les deux groupes, avec des niveaux inférieurs chez les patients ayant bénéficié d'un BPG. Ceci avait déjà été signalé par Le Roux et al, suggérant que le BPG est associé à une diminution de la leptino-

résistance (41). Par ailleurs, le taux de leptine étant connu pour être inversement corrélé au poids, nos résultats sont aussi probablement liés à la plus grande perte de poids dans le groupe BPG, notamment de masse grasse. On peut s'interroger sur la réascension de la leptinémie dans le groupe BPG entre 1 et 5 ans, probablement liée au regain de masse grasse. A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur l'évolution de la leptine plasmatique à 5 ans de suivi de la chirurgie bariatrique.

III. Limitations

La validité interne de notre étude est limitée par l'absence de randomisation, responsable d'un biais de sélection. En effet, les patients ont été acteurs dans le choix de l'intervention, après avoir reçu de la part de l'équipe médico-chirurgicale une information éclairée sur les risques et bénéfices des deux types d'intervention. Toutefois, notre étude a été réalisée de façon prospective, et le suivi des patients a été satisfaisant, avec un bon taux de suivi à 5 ans, ce qui nous rend confiants sur les résultats.

De plus, nos analyses ont été limitées par les données disponibles pour l'étude, en particulier nous ne disposions pas des mesures de composition corporelle à 5 ans. Il aurait été également intéressant d'analyser l'évolution du PYY et de la ghréline plasmatique, mais ces hormones n'ont pas été mesurées.

IV. Perspectives

Certaines études suggèrent qu'à partir de 5 à 7 années postopératoires, la perte de poids tend à être semblable entre AG et BPG (49), avec un regain de poids quelle que soit la technique (28). Il serait donc intéressant de poursuivre le suivi de nos patients, afin d'observer l'échappement progressif des effets de la chirurgie et la réponse hormonale associée à plus long terme.

Aussi, dans le cas des AG, on pourrait se poser la question d'une seconde intervention chirurgicale à distance, et si les effets hormonaux d'un BPG en seconde manche sont les mêmes que lorsque le BPG est réalisé en première intention.

Enfin, notre travail souligne l'importance de l'éducation thérapeutique et nutritionnelle faite aux patients durant leur suivi, permettant des taux de suivi et de réussite élevés parmi les patients opérés de notre étude, notamment après AG.

CONCLUSION

Nous avons montré que les effets du bypass et de l'anneau gastrique sur la satiété se maintiennent à 5 ans postopératoires. Les modifications des sensations alimentaires après bypass gastrique s'accompagnent d'une majoration de sécrétion de GLP-1 et d'insuline en postprandial précoce, et d'une baisse de l'absorption glucidique, permettant en partie d'expliquer le maintien à long terme d'un poids inférieur au poids préopératoire.

Il conviendrait de poursuivre les explorations à plus long terme, afin d'observer si ces résultats se maintiennent au delà de 5 ans, et d'évaluer les modifications des autres entéro-hormones impliquées dans la régulation de l'appétit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014 Aug;384(9945):766–81.
- 2. Enquête ObEpi 2012 [Internet]. www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
- 3. Castetbon K, Vernay M, Deschamps V, Salanave B, Malon A, Hercberg S. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) : prévalences de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. Obésité. 2008 Mar;3(1):19–26.
- 4. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review: USA obesity direct medical cost. Obes Rev. 2011 Jan;12(1):50–61.
- 5. Dériot G. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé Rapport sur la prévention et la prise en charge de l'obésité [Internet]. 2005. http://www.senat.fr/rap/r05-008/r05-0081.pdf
- 6. Bout B. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques Rapport sur l'organisation de la recherche et ses perspectives en matière de prévention et de traitement de l'obésité. [Internet]. 2010. http://www.senat.fr/rap/r10-158/r10-1581.pdf
- 7. O Ziegler, D Quilliot. Traitement médicamenteux de l'obésité et du diabète de type 2, Diabetes & Metabolism. 2000;
- 8. Haslam D. Weight management in obesity past and present. Int J Clin Pract. 2016 Mar;70(3):206–17.
- 9. Bhat S, Sharma A. Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy A Review. Curr Drug Targets. 2017 Feb 27;
- 10. Schlienger J-L. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique : une histoire en devenir Partie 1. L'histoire de la chirurgie bariatrique. In: Médecine des maladies Métaboliques. Elevier-Masson. 2015.
- 11. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric—metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. The Lancet. 2015;386(9997):964–973.
- 12. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.

- N Engl J Med. 2012;366(17):1567–1576.
- 13. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes 3-Year Outcomes. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):2002–13.
- 14. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):641–51.
- 15. Bariatric Surgical Procedures for Obese and Morbidly Obese Patients: A Review of Comparative Clinical and Cost-Effectiveness, and Guidelines.pdf. 2014.
- 16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric Surgery and Long-Term Cardiovascular Events: Surv Anesthesiol. 2012 Dec;56(6):327–8.
- 17. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2004;292(14):1724–1737.
- 18. Jacobsen SH, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Jørgensen NB, Clausen TR, Wulff BS, et al. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. Diabetologia. 2013 Oct;56(10):2250–4.
- 19. Baud G, Daoudi M, Hubert T, Raverdy V, Pigeyre M, Hervieux E, et al. Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake. Cell Metab. 2016 Mar;23(3):547–53.
- 20. Halmi K, Mason E, Falk J, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. International Journal of Obesity. 1981;
- 21. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul 9;10(10):575–84.
- 22. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007 Jan 2;117(1):13–23.
- 23. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric Bypass for Obesity: Mechanisms of Weight Loss and Diabetes Resolution. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2608–15.
- 24. Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, et al. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. Auton Neurosci. 2004 Jan;110(1):36–43.
- 25. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. Physiol Rev. 2007 Oct 1;87(4):1409–39.
- 26. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis. 2007 Mar;3(2):127–32.
- 27. Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, et al. Long-term Outcomes of Bariatric Surgery: A National Institutes of Health Symposium. JAMA Surg. 2014 Dec 1;149(12):1323.

- 28. Shah M, Simha V, Garg A. Long-Term Impact of Bariatric Surgery on Body Weight, Comorbidities, and Nutritional Status. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4223–31.
- 29. Näslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellström PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. Obes Surg. 1998;8(3):253–260.
- 30. Dixon AFR, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Induces Prolonged Satiety: A Randomized Blind Crossover Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Feb;90(2):813–9.
- 31. Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, et al. Glucagon-Like Peptide-1, Peptide YY, Hunger, and Satiety after Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1735–40.
- 32. Korner J, Inabnet WB. Differential Effects of Gastric Bypass and Banding on Circulating Gut Hormone and Leptin Levels. Obesity. 2006;14:1553–61.
- 33. Chaput JP, Tremblay A. The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes. Int J Obes. 2009;33(1):46–53.
- 34. Craig RM, Atkinson AJ. D-xylose Testing : A Review. Gastroenterology. 1988;95(1):223–31.
- 35. Wu T, Bound MJ, Zhao BR, Standfield SD, Bellon M, Jones KL, et al. Effects of a D-Xylose Preload With or Without Sitagliptin on Gastric Emptying, Glucagon-Like Peptide-1, and Postprandial Glycemia in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2013 Jul 1;36(7):1913–8.
- 36. Bose M, Machineni S, Oliván B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior Appetite Hormone Profile After Equivalent Weight Loss by Gastric Bypass Compared to Gastric Banding. Obesity. 2010 Jun;18(6):1085–91.
- 37. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in Gastrointestinal Hormones and Leptin after Roux-en-Y Gastric Bypass Procedure : A Review. J Am Diet Assoc. 2010 Apr;110(4):571–84.
- 38. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of Gastric Bypass and Gastric Banding on Glucose Kinetics and Gut Hormone Release. Obesity. 2008 Feb;16(2):298–305.
- 39. Reinehr T, Roth CL, Schernthaner G-H, Kopp H-P, Kriwanek S, Schernthaner G. Peptide YY and Glucagon-like Peptide-1 in Morbidly Obese Patients Before and After Surgically Induced Weight Loss. Obes Surg. 2007 Dec;17(12):1571–7.
- 40. Roux CW le, Aylwin SJB, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut Hormone Profiles Following Bariatric Surgery Favor an Anorectic State, Facilitate Weight Loss, and Improve Metabolic Parameters: Ann Surg. 2006 Jan;243(1):108–14.
- 41. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenius A, et al. Gut Hormones as Mediators of Appetite and Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass: Ann Surg. 2007 Nov;246(5):780–5.
- 42. Shah A, Laferrère B. Diabetes after Bariatric Surgery. Can J Diabetes [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Jul 16]; http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267116300727

- 43. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. Surg Endosc. 2010 May;24(5):1005–10.
- 44. Robert M, Ferrand-Gaillard C, Disse E, Espalieu P, Simon C, Laville M, et al. Predictive Factors of Type 2 Diabetes Remission 1 Year After Bariatric Surgery: Impact of Surgical Techniques. Obes Surg. 2013 Jun;23(6):770–5.
- 45. Trakhtenbroit MA, Leichman JG, Algahim MF, Miller CC, Moody FG, Lux TR, et al. Body Weight, Insulin Resistance, and Serum Adipokine Levels 2 Years after 2 Types of Bariatric Surgery. Am J Med. 2009 May;122(5):435–42.
- 46. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. Diabetes. 2003;52(5):1098–1103.
- 47. Baskin DG, Lattemann DF, Seeley RJ, Woods SC, Porte D, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. Brain Res. 1999;848(1):114–123.
- 48. Geloneze B, Tambascia MA, Repetto EM, Pereira SG, Pareja JC, Magna LA. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Obes Surg. 2001;11(6):693–698.
- 49. O'brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. Obes Surg. 2006;16(8):1032–1040.
- 50. Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, et al. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. Obes Rev. 2010 Mar;11(3):251–70.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification internationale de la masse corporelle chez l'adulte en fonction de l'Indice de Masse Corporelle, selon l'OMS.

DIAGNOSTIC	IMC (kg/m2)
Maigreur	≤ 18,5
Normal	18,6-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité de grade 1 (modérée)	30-34,9
Obésité de grade 2 (sévère)	35-39,9
Obésité de grade 3 (morbide)	≥ 40

Annexe 2 : Echelle visuelle analogique de faim

Sur cette échelle, placez une croix à l'endroit correspondant à ce que vous sentez en ce moment

Je n'ai jamais eu aussi faim de ma vie

Je n'ai vraiment pas faim

Annexe 3 : Echelle visuelle analogique de satiété

Sur cette échelle, placez une croix à l'endroit correspondant à ce que vous sentez en ce moment

Je me sens complètement rassasié

J'ai l'estomac vide

Annexe 4 : Tableaux de synthèse des résultats concernant l'IMC et l'HbA1c

Tableau 1 - Synthèse des résultats concernant l'IMC

	An	neau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
IMC	47,88	1,38	51,38	1,65	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop	1	
IMC	43,40	1,38	46,57	1,53	ns	0,03	0,03		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG: p 1 an vs préop		
IMC	41,57	1,44	36,80	1,38	0,04	0,0009	<0,0001		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
IMC	40,44	1,76	39,24	1,75	ns	0,0005	<0,0001	ns	ns

Comparaisons réalisées par régression linéaire, ajustée sur l'âge et le sexe

Tableau 2 - Synthèse des résultats concernant l'HbA1c

	An	ineau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
HbA1c	8,97	0,48	8,46	0,38	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
HbA1c	8,99	0,56	7,32	0,28	0,01	ns	0,002		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
HbA1c	7,33	0,23	5,95	0,13	<0,0001	0,01	<0,0001		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
HbA1c	7,67	0,38	6,55	0,21	0,002	0,05	<0,0001	ns	ns

Annexe 5 : Tableau de synthèse des résultats de l'EVA faim

	Ar	neau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
FaimT0	3,6	0,65	3,42	0,66	ns				
FaimT30	2,14	0,63	2,33	0,55	ns				
FaimT60	2,95	0,72	2,6	0,58	ns				
FaimT90	3,09	0,64	3,44	0,65	ns				
FaimT120	3,44	0,64	3,92	0,62	ns				
FaimT180	4,45	0,53	4,4	0,74	ns				
ASC	587,6	99	612,3	93,77	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop)	
FaimT0	2,59	0,64	2,37	0,68	ns	ns	ns		
FaimT30	2,06	0,61	0,35	0,12	0,003	ns	0,0001		
FaimT60	2,18	0,49	0,84	0,36	0,03	ns	0,002		
FaimT90	2,55	0,54	0,95	0,28	0,009	ns	0,0002		
FaimT120	3,07	0,57	1,48	0,48	0,03	ns	0,002		
FaimT180	3,87	0,6	2,01	0,65	0,04	ns	0,01		
ASC	497	92,7	239,5	65,55	0,02	ns	0,0009		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
FaimT0	2,99	0,72	3,11	0,58	ns	ns	ns		
FaimT30	2,9	0,74	0,91	0,35	0,02	ns	0,04		
FaimT60	2,93	0,71	1	0,32	0,01	ns	0,02		
FaimT90	3,21	0,74	1,84	0,43	0,04	ns	0,007		
FaimT120	3,7	0,72	2,55	0,52	0,04	ns	0,01		
FaimT180	4,88	0,6	3,66	0,53	0,004	ns	0,04		
ASC	652	119,3	347,1	62,93	0,02	ns	0,01		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG: p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
FaimT0	1,73	0,58	2,42	0,53	ns	0,01	ns	ns	ns
FaimT30	1,8	0,5	0,43	0,18	0,006	ns	0,0001	0.04	0.04
FaimT60	2,47	0,54	0,65	0,23	0,002	ns	0,0004	ns	ns
FaimT90	3,17	0,67	1,02	0,34	0,02	ns	0,0004	ns	ns
FaimT120	3,23	0,67	1,95	0,46	ns	ns	0,008	ns	ns
FaimT180	3,76	0,77	3,38	0,53	ns	ns	ns	ns	ns
ASC	504	109	294,4	55,75	ns	ns	0,002	ns	ns

Annexe 6 : Tableau de synthèse des résultats de l'EVA satiété

	An	ineau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
SatiétéT0	1,38	0,38	1,67	0,53	ns				
SatiétéT30	6,81	0,56	6,86	0,61	ns				
SatiétéT60	5,13	0,81	6,07	0,64	ns				
SatiétéT90	4,81	0,74	5,45	0,69	ns				
SatiétéT120	4,75	0,68	5,09	0,69	ns				
SatiétéT180	3,78	0,65	4,27	0,74	ns				
ASC	850,2	89,11	932,1	103,3	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
SatiétéT0	2,90	0,57	3,12	0,78	ns	ns	ns		
SatiétéT30	5,70	0,82	8,93	0,14	0,0008	ns	0,008		
SatiétéT60	5,72	0,75	8,22	0,49	0,006	ns	0,01		
SatiétéT90	5,81	0,74	7,75	0,51	0,03	ns	0,01		
SatiétéT120	5,27	0,73	7,39	0,58	0,03	ns	0,02		
SatiétéT180	5,01	0,58	6,46	0,80	ns	ns	0,049		
ASC	947,70	119,90	1320,00	78,39	0,01	ns	0,007		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
SatiétéT0	2,63	0,67	3,06	0,64	ns	ns	ns		
SatiétéT30	5,99	0,82	7,35	0,51	ns	ns	ns		
SatiétéT60	5,81	0,74	7,12	0,52	ns	ns	ns		
SatiétéT90	5,78	0,67	6,79	0,57	ns	ns	ns		
SatiétéT120	5,86	0,64	6,54	0,58	ns	ns	ns		
SatiétéT180	4,19	0,61	5,70	0,62	ns	ns	ns		
ASC	996,80	98,59	1149,00	88,68	ns	ns	ns		
5 ans					p AG vs BPG	AG : p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
SatiétéT0	4,19	0,70	2,79	0,58	0,04	0,0002	ns	ns	ns
SatiétéT30	6,81	0,67	8,30	0,52	ns	ns	0,049	ns	ns
SatiétéT60	6,51	0,60	8,10	0,50	ns	ns	0,01	ns	ns
SatiétéT90	6,13	0,63	7,69	0,54	ns	ns	0,01	ns	ns
SatiétéT120	5,76	0,70	7,01	0,58	ns	ns	0,04	ns	ns
SatiétéT180	5,21	0,86	5,66	0,64	ns	ns	ns	ns	ns
ASC	1066	118,3	1250,00	89,14	ns	0.04	0,02	ns	ns

Annexe 7 : Tableau de synthèse des résultats du xylose

	An	ineau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
XyloseT0	0,00	0,00	0,00	0,00	ns				
XyloseT30	0,25	0,02	0,26	0,02	ns				
XyloseT60	0,36	0,02	0,37	0,02	ns				
XyloseT90	0,42	0,02	0,41	0,02	ns				
XyloseT120	0,41	0,02	0,36	0,01	ns				
XyloseT180	0,30	0,02	0,25	0,01	ns				
ASC	58,27	2,39	54,84	2,25	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
XyloseT0	0,00	0,00	0,00	0,00	ns	ns	ns		
XyloseT30	0,23	0,02	0,24	0,02	ns	ns	ns		
XyloseT60	0,33	0,02	0,22	0,02	0,004	ns	< 0,0001		
XyloseT90	0,38	0,02	0,19	0,02	<0,0001	ns	< 0,0001		
XyloseT120	0,37	0,02	0,16	0,02	<0,0001	ns	< 0,0001		
XyloseT180	0,29	0,02	0,14	0,02	0,0007	ns	< 0,0001		
ASC	53,60	3,07	31,01	2,67	<0,0001	ns	< 0,0001		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
XyloseT0	0,00	0,00	0,00	0,00	ns	ns	ns		
XyloseT30	0,25	0,02	0,29	0,02	ns	ns	ns		
XyloseT60	0,34	0,02	0,28	0,02	ns	ns	0,002		
XyloseT90	0,39	0,02	0,24	0,02	<0,0001	ns	< 0,0001		
XyloseT120	0,39	0,02	0,21	0,02	<0,0001	ns	< 0,0001		
XyloseT180	0,32	0,02	0,15	0,01	<0,0001	ns	< 0,0001		
ASC	56,58	2,75	38,37	2,52	<0,0001	ns	< 0,0001		
5 ans					p AG vs BPG	AG : p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
XyloseT0	0,00	0,00	0,00	0,00	ns	ns	ns	ns	ns
XyloseT30	0,20	0,02	0,33	0,02	< 0,0001	0,01	0.03	ns	ns
XyloseT60	0,28	0,02	0,31	0,02	ns	0,01	0,02	ns	ns
XyloseT90	0,34	0,02	0,26	0,02	0,03	ns	< 0,0001	ns	ns
XyloseT120	0,36	0,03	0,23	0,02	0.0002	ns	< 0,0001	ns	ns
XyloseT180	0,35	0,03	0,17	0,01	< 0,0001	ns	0,0002	ns	ns
ASC	51,1	3,356	42,12	2,418	ns	ns	< 0,0001	ns	ns

Annexe 8 : Tableau de synthèse des résultats de la glycémie

	An	ineau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
GlycémieT0	2,73	0,26	2,17	0,20	ns				
GlycémieT30	3,31	0,27	2,76	0,22	ns				
GlycémieT60	3,52	0,28	2,94	0,23	ns				
GlycémieT90	3,59	0,31	2,94	0,24	ns				
GlycémieT120	3,45	0,32	2,81	0,24	ns				
GlycémieT180	3,07	0,34	2,41	0,23	ns				
ASC	601,10	53,99	484,40	42,56	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop	1	
GlycémieT0	2,03	0,25	1,42	0,12	0,04	0,04	0,0001		
GlycémieT30	2,63	0,26	2,48	0,18	ns	ns	ns		
GlycémieT60	2,80	0,28	1,89	0,20	0,03	ns	0,0003		
GlycémieT90	2,78	0,29	1,60	0,18	0,003	ns	< 0,0001		
GlycémieT120	2,68	0,31	1,51	0,16	0,002	ns	< 0,0001		
GlycémieT180	2,31	0,31	1,37	0,14	0,01	ns	< 0,0001		
ASC	466,90	51,46	308,80	29,40	0,02	ns	0,0001		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
GlycémieT0	1,58	0,17	1,03	0,08	0,005	0,0007	< 0,0001		
GlycémieT30	2,17	0,20	1,96	0,14	ns	0,002	0,001		
GlycémieT60	2,30	0,21	1,42	0,15	0,002	0,002	< 0,0001		
GlycémieT90	2,33	0,23	1,12	0,12	< 0,0001	0,02	< 0,0001		
GlycémieT120	2,19	0,23	1,02	0,11	< 0,0001	0,002	< 0,0001		
GlycémieT180	1,84	0,22	0,98	0,09	0,0005	0,02	< 0,0001		
ASC	381,20	38,12	226,80	20,49	0,001	0,002	<0,0001		
5 ans					p AG vs BPG	AG : p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
GlycémieT0	1,70	0,17	1,26	0,14	0.03	0,003	< 0,0001	ns	ns
GlycémieT30	2,31	0,19	2,27	0,18	ns	0,006	0,046	ns	ns
GlycémieT60	2,50	0,22	1,70	0,21	0.01	0,01	< 0,0001	ns	ns
GlycémieT90	2,54	0,23	1,44	0,20	0,0008	0,01	< 0,0001	ns	ns
GlycémieT120	2,49	0,24	1,33	0,18	0,0002	0,03	< 0,0001	ns	ns
GlycémieT180	2,15	0,23	1,22	0,16	0,0007	0,04	< 0,0001	0,046	ns
ASC	422,3	39,24	276,40	29,68	0,004	0,01	<0,0001	ns	ns

Annexe 9 : Tableau de synthèse des résultats du GLP-1

	An	neau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
GLP1T0	6,60	1,73	4,13	0,39	ns				
GLP1T30	19,73	3,44	16,69	2,17	ns				
GLP1T60	16,07	1,97	14,30	2,24	ns				
GLP1T90	20,28	5,00	10,93	1,59	0,03				
GLP1T120	12,83	3,17	8,73	1,20	ns				
GLP1T180	10,26	2,71	5,02	0,80	ns				
ASC	2667,00	476,10	1863,00	172,60	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
GLP1T0	5,13	0,79	5,50	1,67	ns	ns	ns		
GLP1T30	19,45	4,08	86,20	13,86	0,0004	ns	< 0,0001		
GLP1T60	17,73	3,12	35,75	5,03	0,01	ns	0,002		
GLP1T90	15,54	2,57	27,10	4,71	ns	ns	0,0008		
GLP1T120	11,09	1,72	15,42	2,33	ns	ns	0,04		
GLP1T180	6,72	0,87	7,17	1,11	ns	ns	ns		
ASC	2359,00	347,50	5463,00	771,60	0,003	ns	< 0,0001		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
GLP1T0	3,82	0,38	4,34	1,12	ns	ns	ns		
GLP1T30	20,28	2,57	68,04	8,36	<0,0001	ns	0,0001		
GLP1T60	17,80	2,20	32,29	5,21	0,03	ns	0,008		
GLP1T90	16,16	2,38	17,12	3,84	ns	ns	ns		
GLP1T120	13,98	2,95	12,59	3,63	ns	ns	ns		
GLP1T180	8,86	2,29	7,02	2,11	ns	ns	ns		
ASC	2579,00	364,80	4366,00	659,00	ns	ns	0,002		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG: p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
GLP1T0	7,16	1,40	5,95	0,59	ns	ns	ns	ns	ns
GLP1T30	17,06	2,04	55,60	5,56	<0,0001	ns	0,0002	ns	ns
GLP1T60	17,02	2,51	30,04	3,71	0,006	ns	0,001	ns	ns
GLP1T90	16,88	2,41	18,83	1,67	ns	ns	0,047	ns	ns
GLP1T120	16,14	3,27	13,68	1,21	ns	ns	ns	ns	ns
GLP1T180	12,04	2,30	9,80	0,88	ns	ns	0,008	ns	ns
ASC	2689,00	414,40	4120,00	344,90	0,009	ns	0,0005	ns	ns

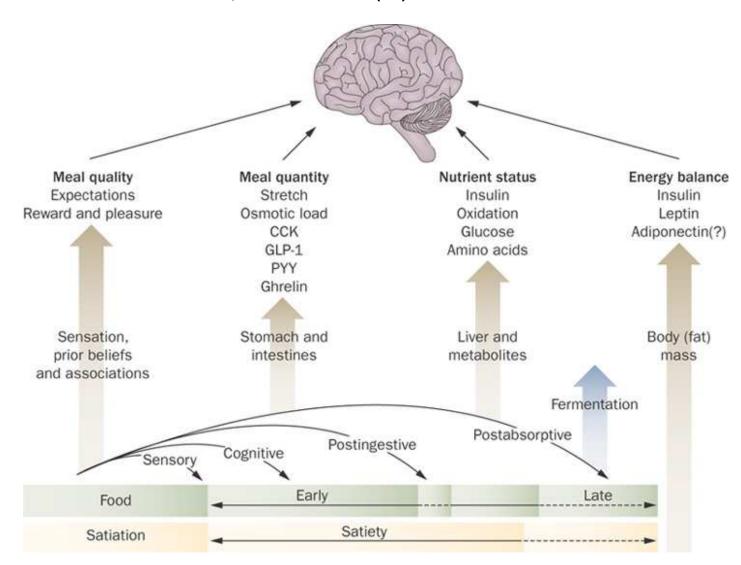
Annexe 10 : Tableau de synthèse des résultats de l'insuline

	An	ineau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
InsulineT0	14,40	1,62	23,36	3,24	0,04				
InsulineT30	32,62	6,72	53,07	8,16	ns				
InsulineT60	35,72	6,27	56,39	7,71	ns				
InsulineT90	30,50	5,93	63,42	11,07	0,03				
InsulineT120	27,41	4,69	44,88	7,68	ns				
InsulineT180	16,45	2,04	27,71	3,60	0,03				
ASC	4908,00	818,70	7498,00	888,10	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
InsulineT0	10,37	1,22	13,97	1,66	ns	ns	0,002		
InsulineT30	37,11	7,59	143,62	22,27	0,001	ns	0,0008		
InsulineT60	41,59	10,72	56,50	8,25	ns	ns	ns		
InsulineT90	39,37	7,75	21,72	3,05	0,02	ns	<0,0001		
InsulineT120	28,13	4,38	20,06	4,22	ns	ns	0,0002		
InsulineT180	16,39	2,61	14,67	1,85	ns	ns	0,0001		
ASC	5436,00	1010,00	8197,00	1068,00	ns	ns	ns		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
InsulineT0	9,09	1,49	8,03	0,88	ns	0,03	< 0,0001		
InsulineT30	33,45	6,20	132,28	23,90	0,002	ns	0,002		
InsulineT60	38,55	6,40	50,86	7,97	ns	ns	ns		
InsulineT90	38,26	6,46	17,87	3,40	0,006	ns	< 0,0001		
InsulineT120	30,91	6,66	12,30	1,85	0,004	ns	< 0,0001		
InsulineT180	16,09	2,91	8,55	0,96	0,009	ns	< 0,0001		
ASC	5318,00	871,50	7090,00	1045,00	ns	ns	ns		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG: p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
InsulineT0	10,11	2,32	9,98	1,80	ns	ns	< 0,0001	ns	ns
InsulineT30	29,27	5,07	101,73	13,72	0,0008	ns	0,05	ns	ns
InsulineT60	30,13	5,54	52,61	11,49	ns	ns	ns	ns	ns
InsulineT90	35,61	9,04	19,05	2,72	0,04	ns	< 0,0001	ns	ns
InsulineT120	30,60	5,98	12,27	1,67	0,0005	ns	< 0,0001	ns	ns
InsulineT180	17,87	3,45	10,06	1,57	0,009	ns	< 0,0001	ns	ns
ASC	4915	950,9	6206,00	709,00	ns	ns	ns	ns	ns

Annexe 11 : Tableaux de synthèse des résultats de leptine

	An	neau	Bypass	gastrique					
	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM			p-values		
préopératoire					p AG vs BPG				
LeptineT0	30,64	3,13	36,72	3,83	ns				
LeptineT180	29,42	3,15	32,08	3,64	ns				
ASC	5392,00	562,40	5806,00	645,20	ns				
10 % pp					p AG vs BPG	AG : p 10%pp vs préop	BPG : p 10%pp vs préop		
LeptineT0	23,40	2,55	29,11	3,73	ns	ns	ns		
LeptineT180	22,71	3,08	24,14	3,92	ns	ns	ns		
ASC	4192,00	542,30	4382,00	685,80	ns	ns	ns		
1 an					p AG vs BPG	AG : p 1 an vs préop	BPG : p 1 an vs préop		
LeptineT0	23,83	2,73	14,08	2,13	0,01	0,046	< 0,0001		
LeptineT180	21,16	2,50	13,46	1,92	0,048	0,02	0,0007		
ASC	4049,00	466,50	2478,00	363,60	0,02	0,03	0,0004		
5 ans					p AG vs BPG	AG: p 5 ans vs préop	BPG : p 5 ans vs préop	AG: p 5 ans vs 1 an	BPG: p 5 ans vs 1 an
LeptineT0	21,87	2,15	26,27	4,39	ns	0,03	0,02	0,02	0,02
LeptineT180	20,03	2,06	26,90	5,09	ns	0,03	ns	0,007	0,007
ASC	3770	375,8	4785,00	851,00	ns	0,03	ns	0,007	0,007

Annexe 12 : « Cascade de la satiété », selon Blundell (50)



AUTEUR : Nom : DELEPINE-HOUSSIN Prénom : Capucine

Date de Soutenance : Jeudi 21 Décembre 2017

Titre de la Thèse : Effets du bypass gastrique et de l'anneau gastrique sur la satiété :

étude comparative à 5 ans

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES: Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

Mots-clés: faim, satiété, bypass, anneau gastrique, glp-1, poids, insuline, leptine

INTRODUCTION – Le bypass gastrique est connu pour donner de meilleurs résultats pondéraux ainsi que des modifications entéro-hormonales, comparativement à l'anneau gastrique. Toutefois, les mécanismes impliqués dans la régulation les sensations de faim et de satiété après chirurgie ne sont pas clairement élucidés.

OBJECTIF – Comparer les sensations de faim et satiété, après anneau gastrique versus bypass gastrique, chez des sujets obèses et diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans. Nous avons également évalué l'implication de l'absorption digestive et de la réponse hormonale postprandiale (insuline, Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1), leptine) dans l'évolution des sensations de faim et satiété.

METHODE – Suivi prospectif pendant 5 ans d'un groupe de 20 patients opérés d'un anneau gastrique (groupe AG) et d'un second groupe de 30 patients opérés d'un bypass gastrique (groupe BPG). Quatre évaluations ont été réalisées : en préopératoire, à 10 % de perte de poids, à 1 an et à 5 ans de la chirurgie bariatrique. A chaque évaluation, les sensations de faim et de satiété ont été évaluées par échelle analogique visuelle à jeun puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures suivant un repas-test standardisé de 387 kcal, contenant également du D-xylose. Des prélèvements sanguins ont été réalisés toutes les 30 minutes pendant 3 heures suivant le repas-test : xylosémie, glycémie, GLP-1, insulinémie et leptine.

RESULTATS – Les sensations de faim sont moindres après BPG dès 10 % de perte de poids et jusqu'à 5 ans, comparativement à l'AG. Ceci est corroboré par les sensations de satiété, qui sont plus élevées après BPG qu'après AG, tout au long du suivi. L'absorption du D-xylose n'est pas modifiée après AG alors qu'elle est nettement diminuée après BPG. La sécrétion de GLP-1 n'est pas modifiée après AG, alors qu'elle est nettement augmentée après BPG et cela jusqu'à 5 ans. La sécrétion d'insuline n'est pas modifiée après AG, alors que sa cinétique après BPG est caractérisée par un pic de sécrétion précoce et élevé. Le niveau de leptine plasmatique diminue au-delà de 10 % de perte de poids, et notablement à 1 an après les deux types de chirurgie. Toutefois, à 5 ans le niveau de leptine continue à diminuer après AG alors qu'il remonte après BPG, comparativement à 1 an.

CONCLUSION – Les effets du bypass et de l'anneau gastrique sur la satiété se maintiennent à 5 ans postopératoires. Les modifications des sensations alimentaires après bypass gastrique s'accompagnent d'une majoration de sécrétion de GLP-1 et d'insuline en postprandial précoce, associée à une baisse de l'absorption glucidique, participant ainsi au maintien à 5 ans de l'effet supérieur du BPG comparativement à l'AG, sur les sensations alimentaires.

Composition du Jury:

Présidente : Professeur Monique ROMON

Assesseurs : Professeur Marie-Christine VANTYGHEM, Professeur Robert CAIAZZO, Docteur Marie PIGEYRE directrice de thèse, Docteur Hélène VERKINDT